TEMA 1.

BASES MOLECULARES DE LA ENFERMEDAD

1. Conceptos generales
2. Mecanismos y procesos patogénicos generales
3. Organización estructural y funcional del genoma humano
4. Variabilidad genética humana
5. Enfermedad genética humana

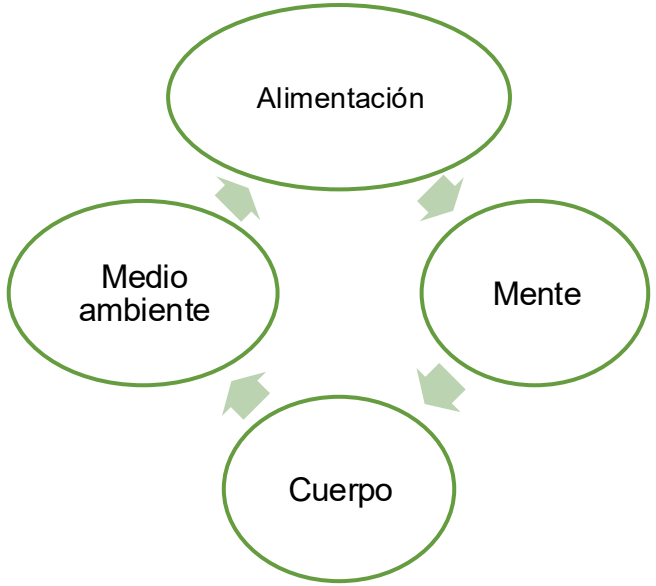
DEFINICIÓN DE SALUD

«La salud es un estado de completo bienestar físico, mental y social, y no solamente la ausencia de afecciones o enfermedades»

Preámbulo de la Constitución de la Organización Mundial de la Salud (OMS), que fue adoptada por la Conferencia Sanitaria Internacional, celebrada en Nueva York del 19 de junio al 22 de julio de 1946, firmada el 22 de julio de 1946 por los representantes de **61 Estados** (Official Records of the World Health Organization, Nº 2, p. 100), y entró en vigor el 7 de abril de 1948. La definición no ha sido modificada desde 1948.

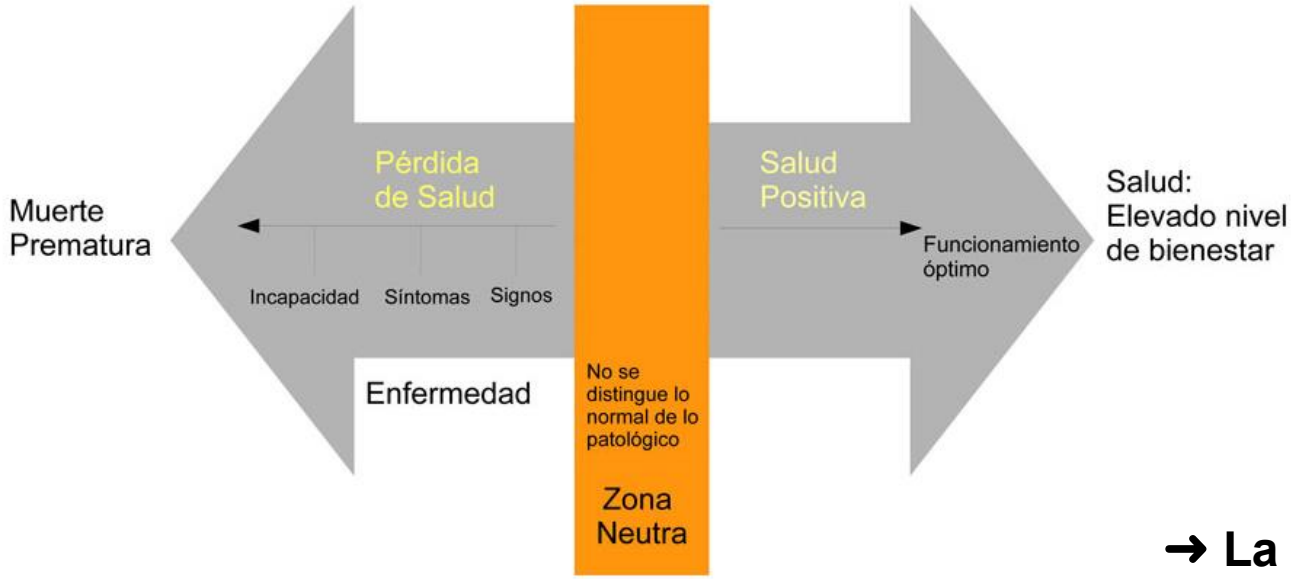
En 1992 un investigador agregó a la definición de la OMS:
***"y en armonía con el medio ambiente"*, ampliando así el concepto.**

→ Condición o cualidad del organismo, expresada por el **funcionamiento adecuado** en unas condiciones genéticas o ambientales determinadas.



DEFINICIÓN DE ENFERMEDAD

- En términos generales, una alteración más o menos grave del estado de salud (R.A.E.).
- El estatus consecuente de afección de un ser vivo, caracterizado por una alteración perjudicial de su estado de salud.



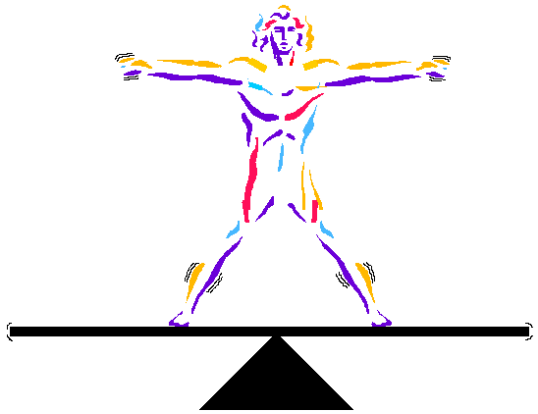
El continuo salud-enfermedad

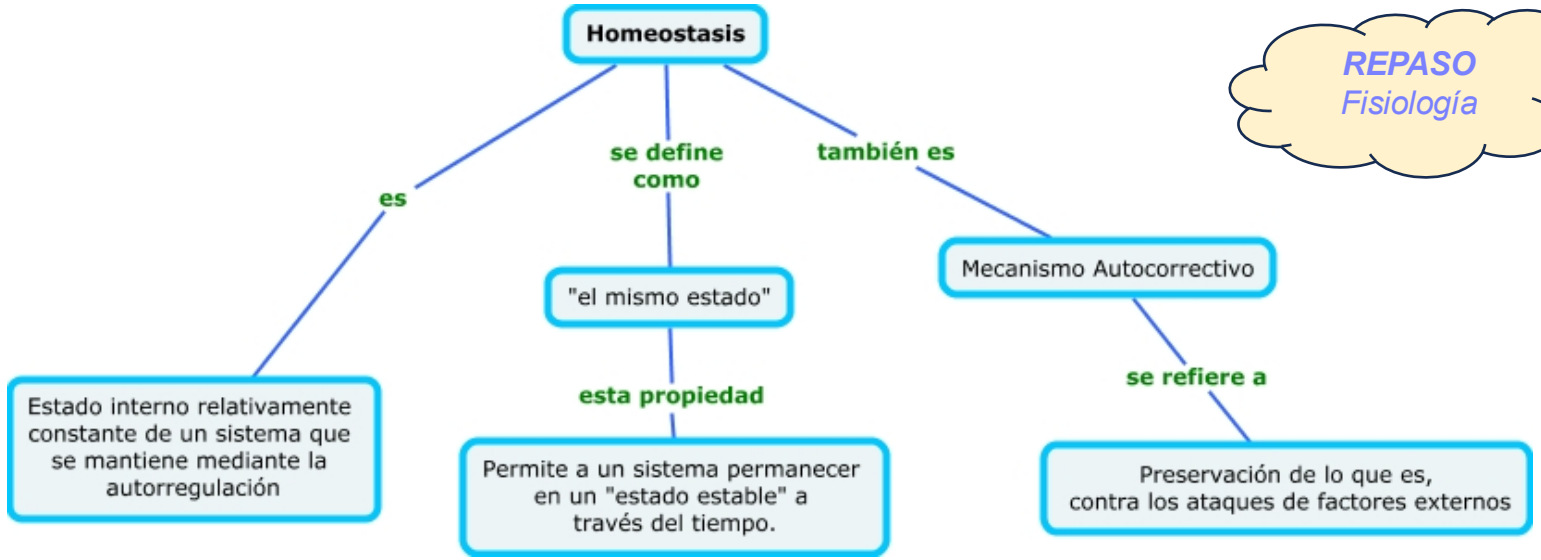
➜ La enfermedad refleja la ruptura de la homeostasis

HOMEOSTASIS

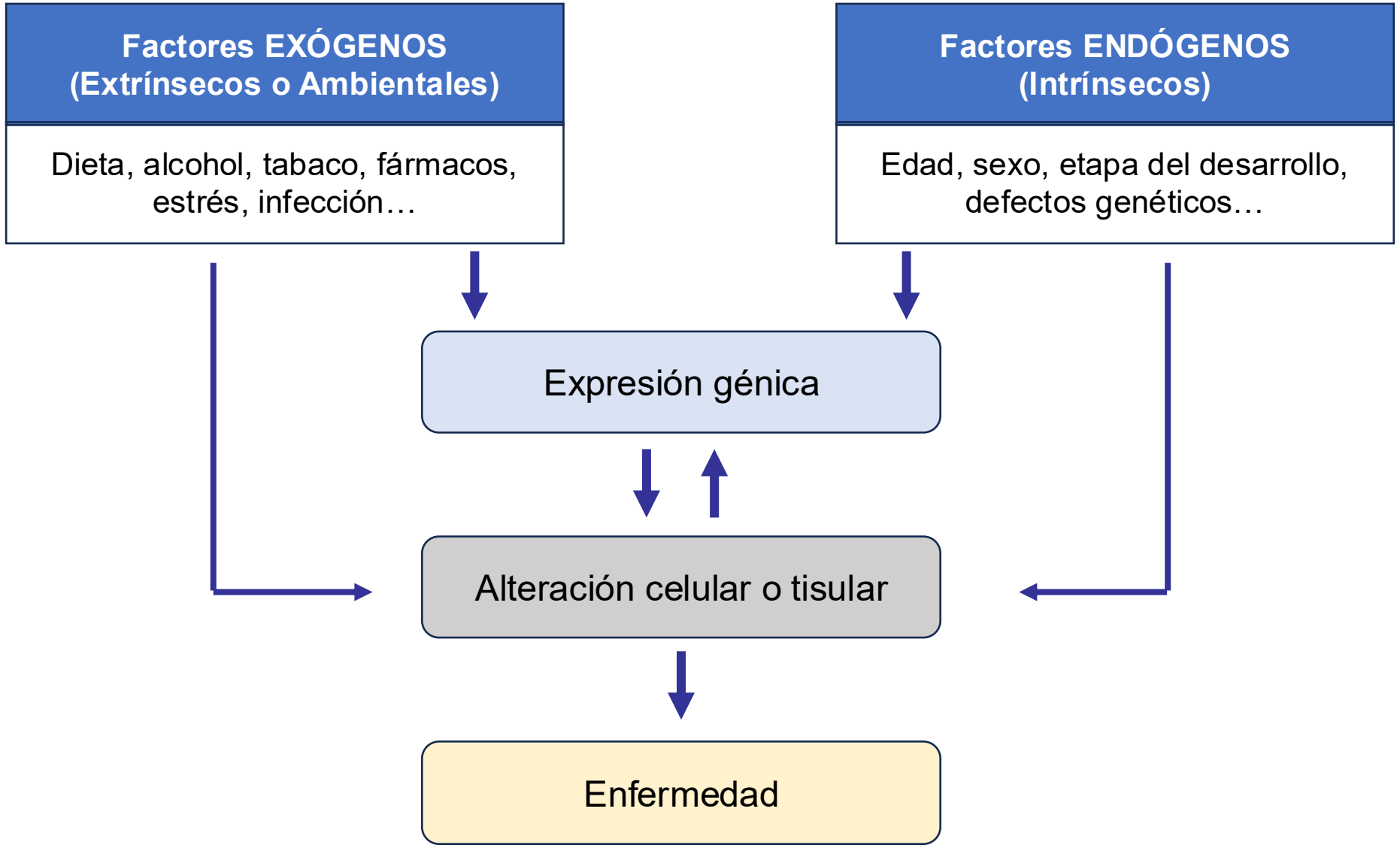
Del griego homo (ὅμος) que significa "similar" y estasis (στάσις) "estado", "estabilidad"

- La salud y la enfermedad son parte integral de la vida, del proceso biológico y de las interacciones medio ambientales y sociales.
- Propiedad de los organismos vivos por la que mantienen una **condición interna CONSTANTE y ESTABLE**, compensando los cambios que se producen en su entorno mediante el intercambio regulado de materia y energía con el exterior.
- La homeostasis es una forma de equilibrio dinámico, y es posible gracias a una red de sistemas de control retroalimentados que constituyen los mecanismos de **"autorregulación"**.

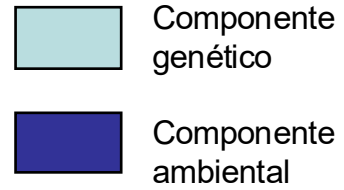


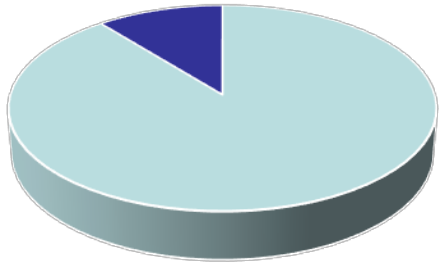


FACTORES (NOXAS) QUE PUEDEN PROVOCAR LA ENFERMEDAD



Toda enfermedad humana presenta un componente genético
(excepto traumatismos…)

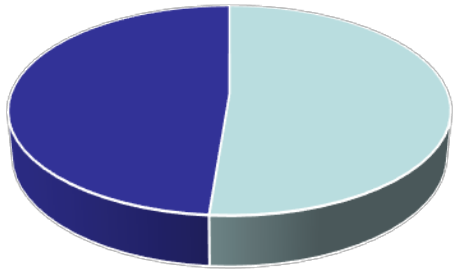




Fibrosis quística

Un solo gen alterado es responsable de la enfermedad (**gen causal**)

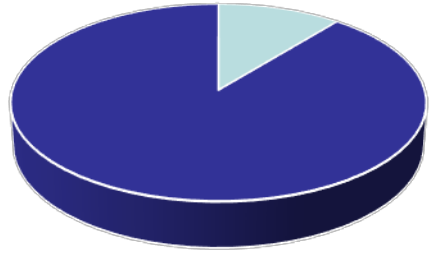
Enf. MONOGÉNICA



Diabetes mellitus tipo 2

Múltiples genes, cada uno con un efecto mínimo-modesto (**genes de susceptibilidad y/o protección**)

Enf. MULTIFACTORIAL



SIDA

Infección vírica (el factor genético condiciona la severidad, evolución, pronostico…)

Enf. INFECCIOSA

ETIOPATOGENIA

➜ **Estudios de las causas y mecanismos de cómo se produce una enfermedad concreta.**

La enfermedad y sus manifestaciones clínicas (**signos, síntomas**) son consecuencia de un proceso (**patogénesis**) que siempre tiene una causa (**etiología**), es resultado de la interacción entre factores endógenos y ambientales, cuya contribución relativa es específica para cada enfermedad.

Signo: Manifestación **objetiva** de una enfermedad perceptible por un observador.

Síntoma: Manifestación **subjetiva** de una enfermedad, solo perceptible por el propio enfermo.

Los valores de las magnitudes bioquímicas que se observan en los pacientes cumplen la definición de signo.

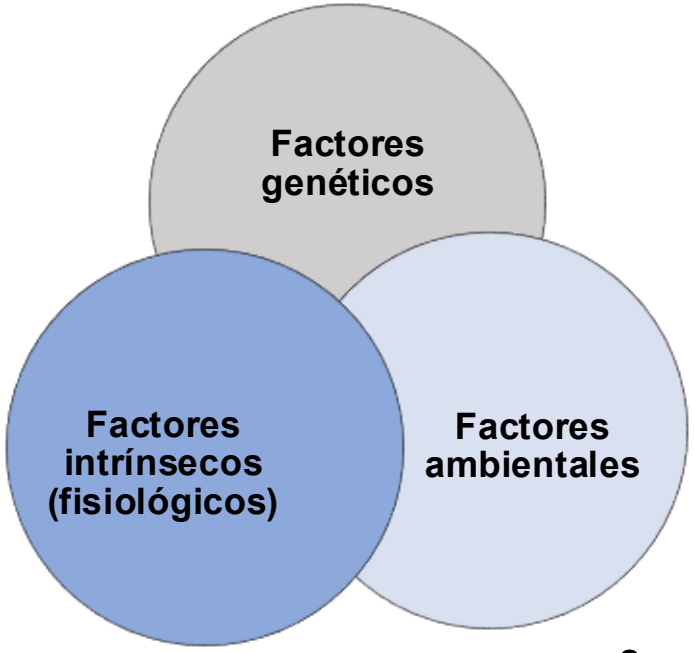
Valor semiológico: El grado de información que se obtiene de la medición de una magnitud bioquímica, o de un conjunto de ellas en beneficio del paciente.

SIGNOS	SINTOMAS (aviso util de que la salud puede estar alterada)
Fiebre	Astenia
Enrojecimiento	Somnolencia
Edema	Dolor
Hipertensión	Nauseas
Cianosis	Mareos
Ictericia	Cefaleas

LA INTERACCIÓN ENTRE FACTORES GENÉTICOS Y NO GENÉTICOS

Explica:

- La etiopatogenia (causa) de toda enfermedad.
- Su progresión, evolución y severidad.
- La variabilidad interindividual en la respuesta al tratamiento farmacológico.
- Son trazos complejos.
- Su contribución relativa es específica para cada enfermedad.



Enfermedad congénita
Enfermedad genética
Enfermedad familiar
Enfermedad hereditaria
Interacciones gen-ambiente
Interacciones gen-gen

MECANISMOS IMPLICADOS EN LA PATOGÉNESIS

- Mecanismos generales: a menudo comunes a diversas patologías.
- Responsables de la muerte y/o daño celular, disfunción de órganos y sistemas, y/o alteraciones en la homeostasis.

- **Daño celular directo**
  - Estrés oxidativo
  - Movimientos de calcio intracelular
  - Peroxidación lipídica
  - Daño mitocondrial
  - Modificación covalente (DNA, proteína)
- **Infección**
- **Inflamación**
- **Alteraciones en señalización:**
  - Celular
  - Endocrina
- **Déficits enzimáticos**

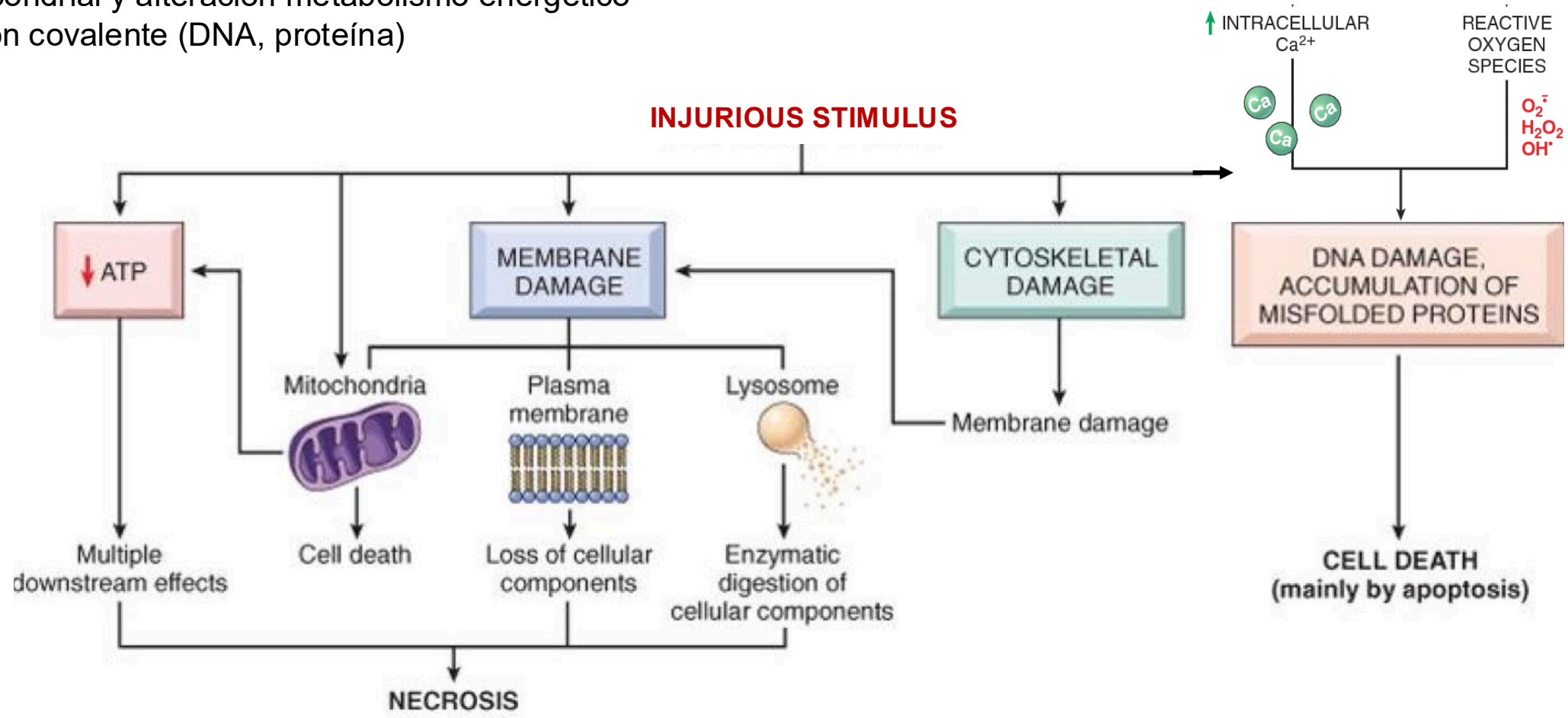
¿¿Cómo se produce el daño celular???

- **Apoptosis/Necrosis**
- **Alteraciones en el ciclo celular**
- **Neoplasia**
- **Respuesta inmunológica:**
  - Hipersensibilidad
  - Inmunodeficiencia
  - Autoinmunidad
- **Depósitos intracelulares:**
  - Metabolitos nocivos
  - Proteínas alteradas
  - Productos secreción
  - Compuestos exógenos

REPASO
Fisiología
Fisiopatología
Farmacología

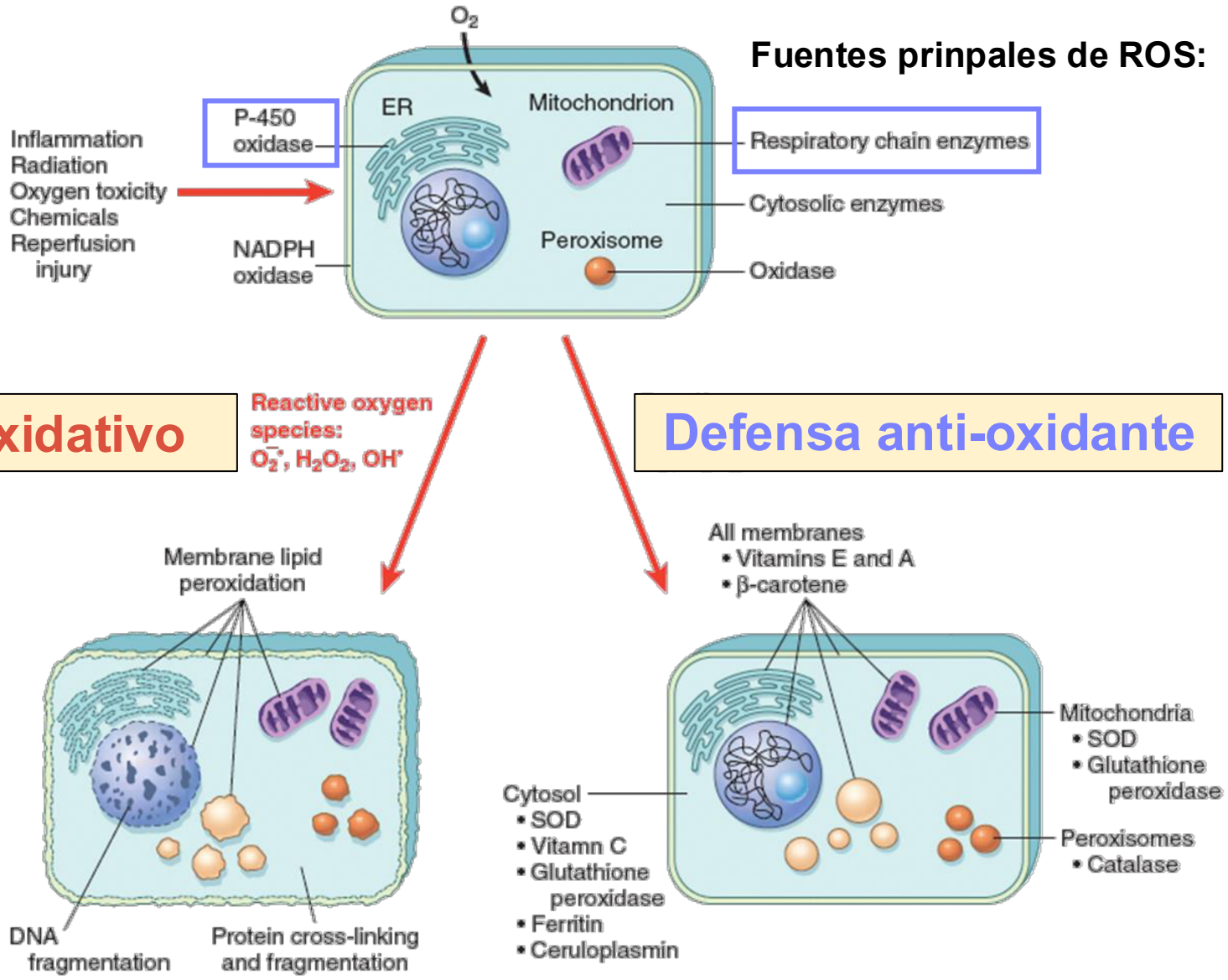
DAÑO CELULAR DIRECTO

- Estrés oxidativo
- Movimientos de calcio intracelular
- Peroxidación lipídica
- Daño mitocondrial y alteración metabolismo energético
- Modificación covalente (DNA, proteína)



DAÑO CELULAR DIRECTO

- **Estrés oxidativo**
- Movimientos de calcio intracelular
- Peroxidación lipídica
- Daño mitocondrial y alteración metabolismo energético
- Modificación covalente (DNA, proteína)



Entre el **3-5 % del oxígeno que consumimos se convierte en ROS**.

Las **ROS** también pueden tener un papel en la **señalización celular**:

- Interacción con centros redox (ej: cisteínas de las proteínas), regulando su actividad.
- Modulan función de factores de transcripción, receptores, canales iónicos, etc.

Concentración y duración ⇒ **Daño celular**

DAÑO CELULAR DIRECTO

- **Estrés oxidativo**
- Movimientos de calcio intracelular
- Peroxidación lipídica
- Daño mitocondrial y alteración metabolismo energético
- Modificación covalente (DNA, proteína)

Estrés oxidativo

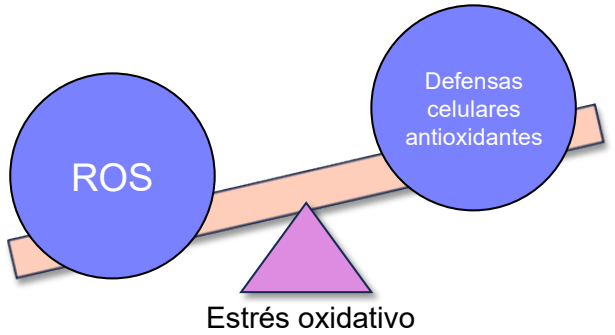
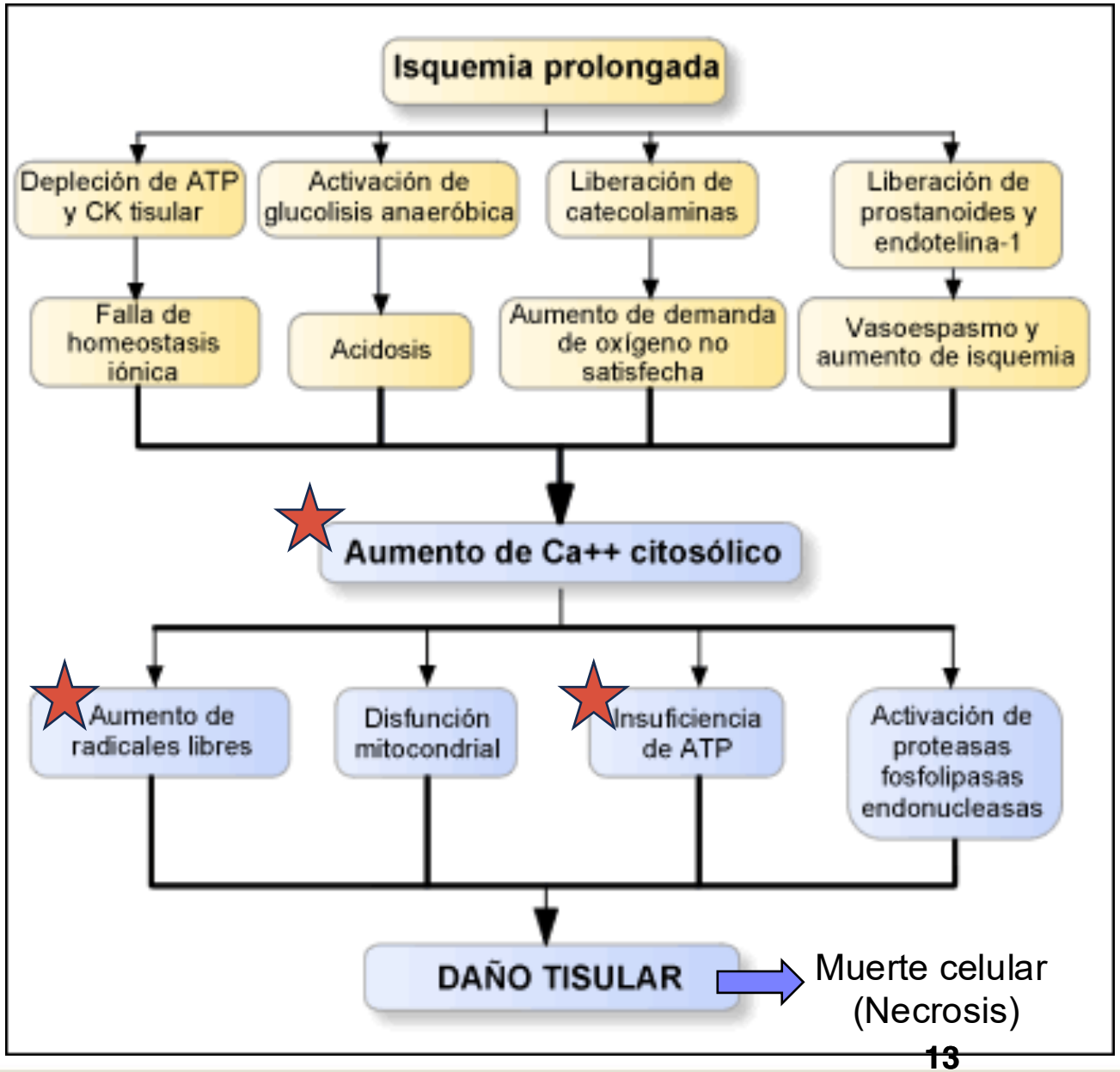
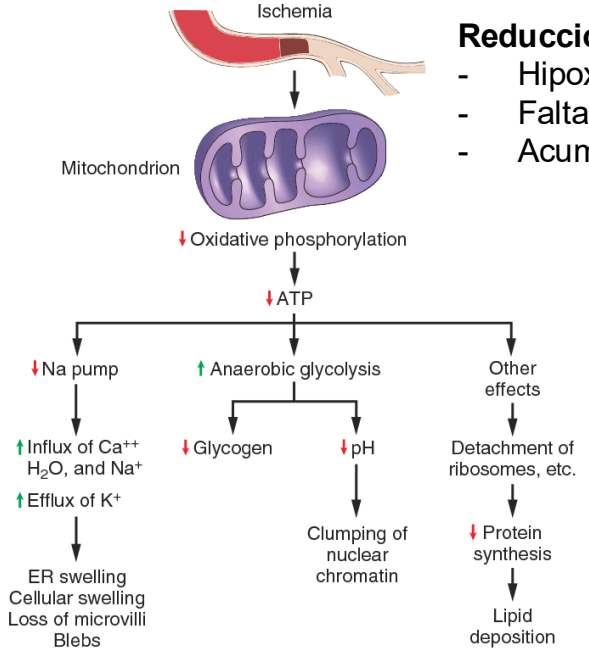


Tabla 24.1. Algunas enfermedades asociadas con el daño de los radicales libres

Aterogénesis	Trastornos cardiovasculares
Bronquitis enfisémica	Daño por isquemia-reperfusión
Distrofia muscular tipo Duchenne	Trastornos neurodegenerativos
Embarazo/preeclampsia	Esclerosis lateral amiotrófica (enfermedad de Lou Gehrig)
Cáncer cervical	Enfermedad de Alzheimer
Enfermedad hepática inducida por el alcohol	Síndrome de Down
Hemodiálisis	Daño por isquemia/reperfusión tras un infarto
Diabetes	Enfermedades de Fosox
Insuficiencia renal aguda	Esclerosis múltiple
Envejecimiento	Enfermedad de Parkinson
Fibroplasia retrolental	

Ejemplo de daño celular…

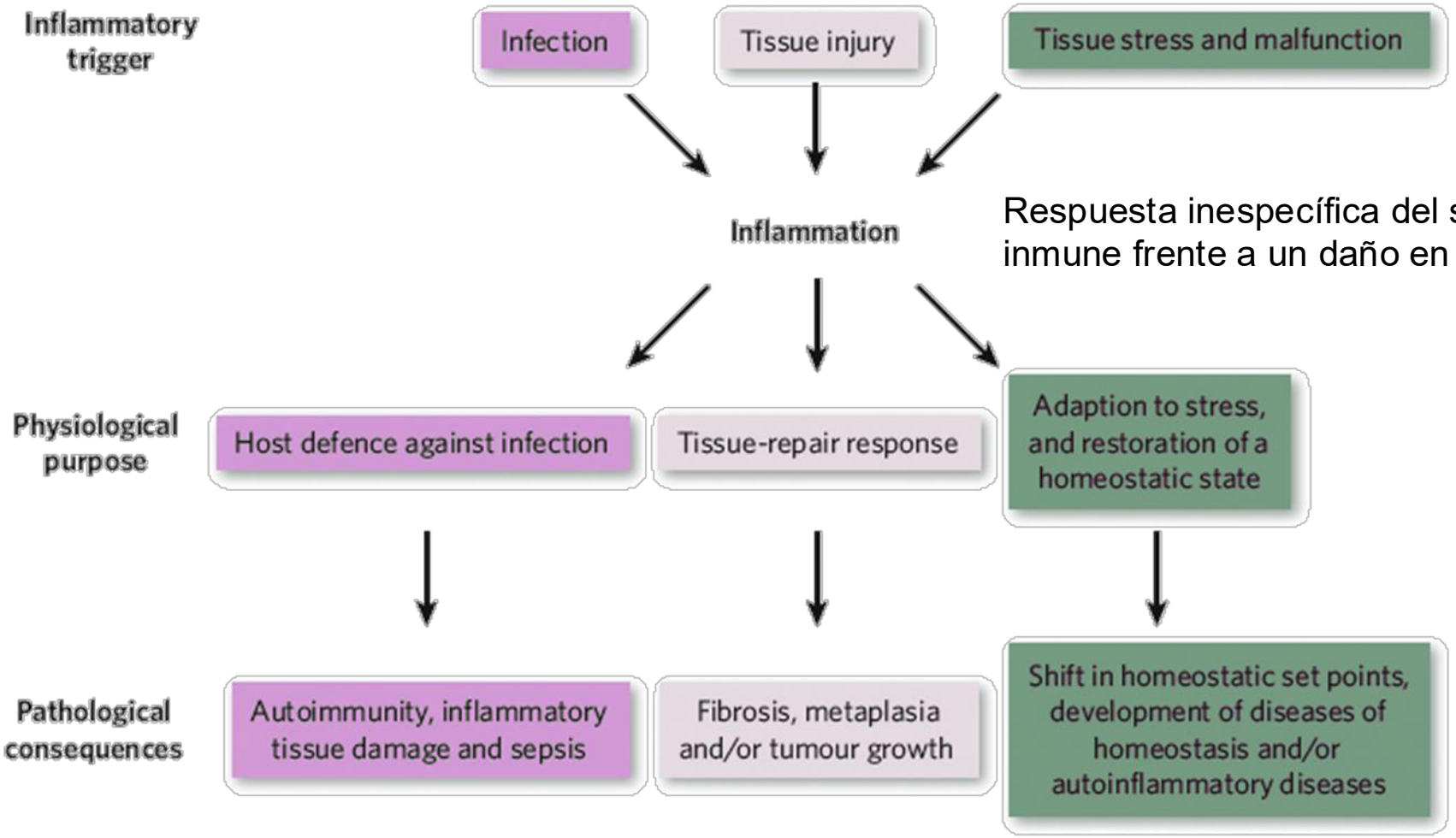




Reducción del flujo sanguíneo:
- Hipoxia
- Falta de nutrientes
- Acumulación metabolitos tóxicos

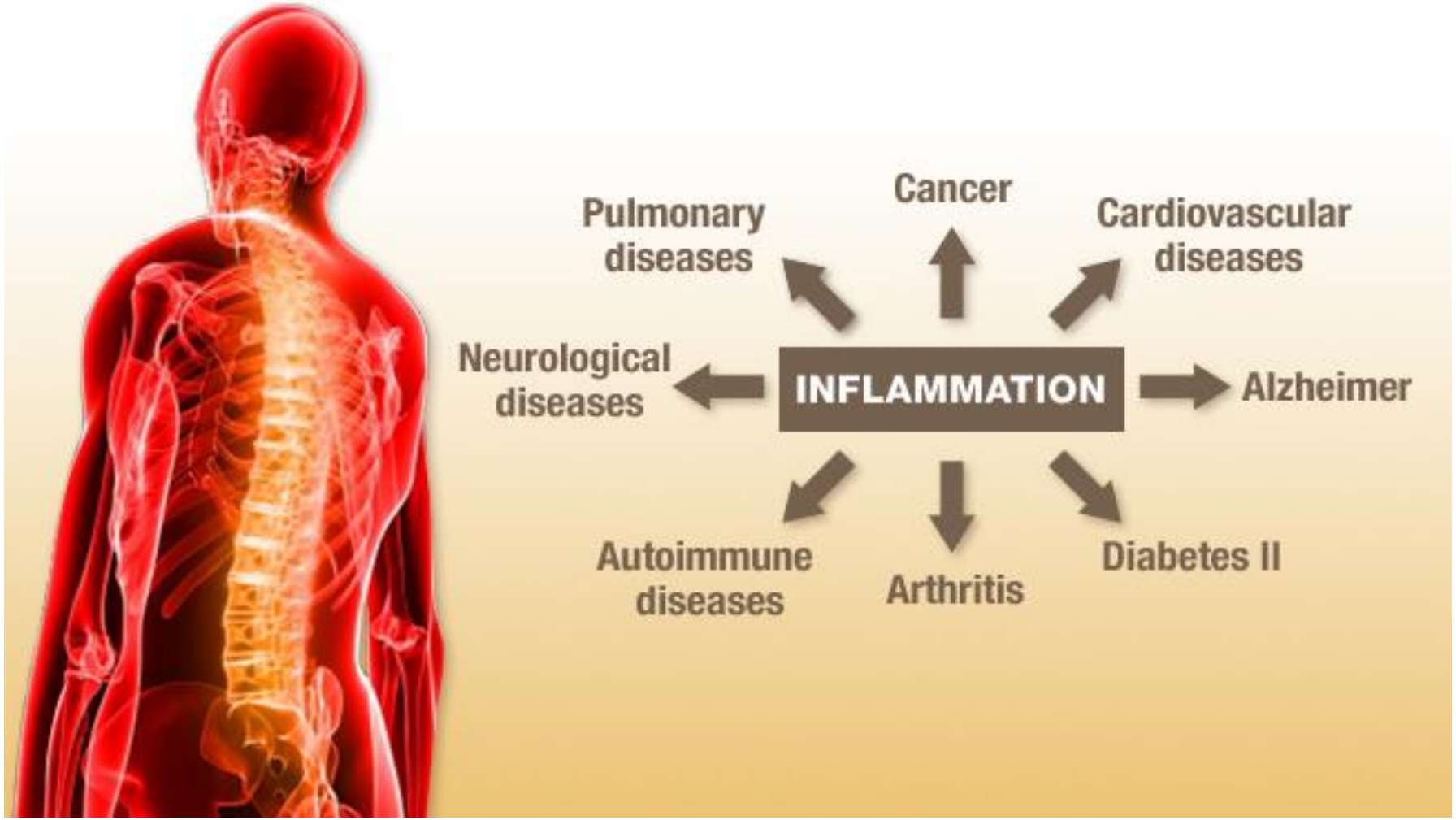
RESPUESTA INFLAMATORIA

Las consecuencias fisiológicas y patológicas son notables



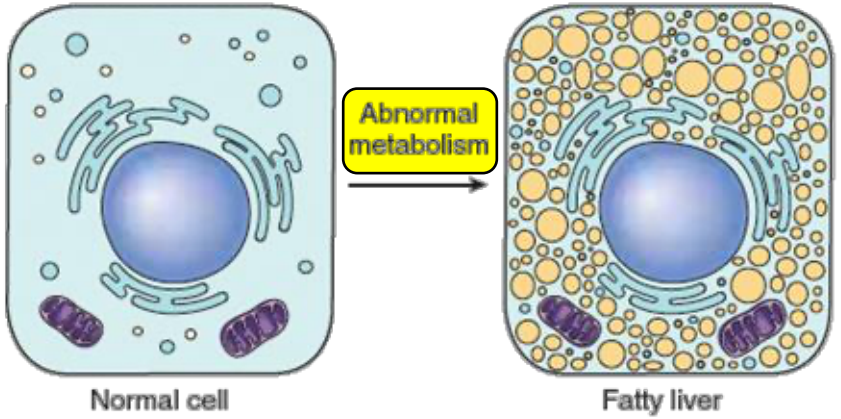
Respuesta inespecífica del sistema inmune frente a un daño en el organismo

Enfermedades que cursan con inflamación



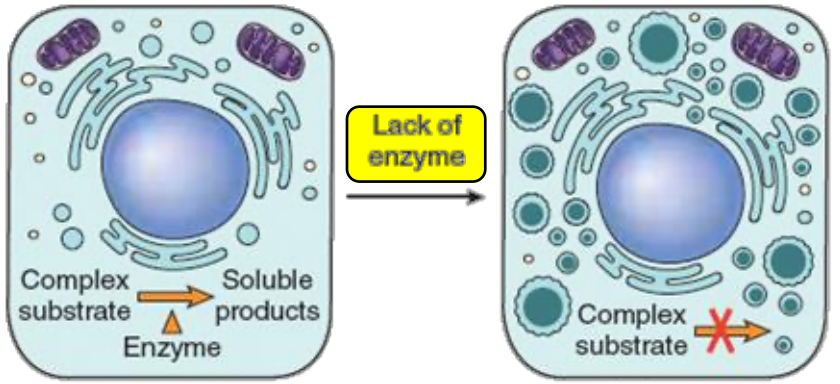
ENFERMEDADES CAUSADAS POR DEPÓSITO INTRACELULAR DE PRODUCTOS ENDÓGENOS / EXÓGENOS

Metabolismo anormal



Acumulación de grasas en el parénquima celular.
Común en hígado, pero también corazón, musculo esquelético y riñón

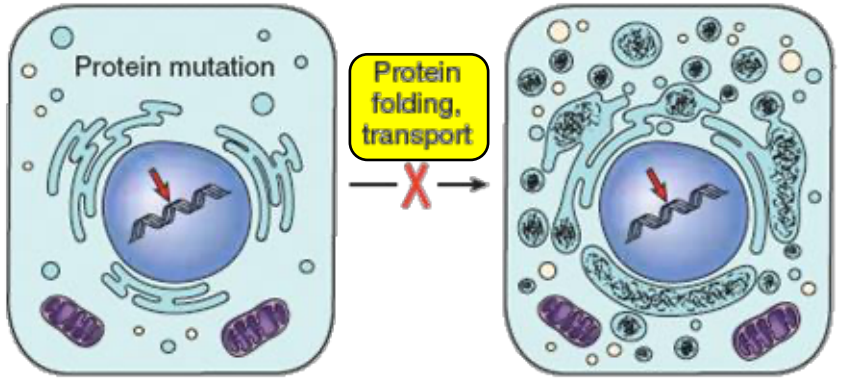
Deficiencia enzimática



Ausencia o fallo en la función de la enzima.

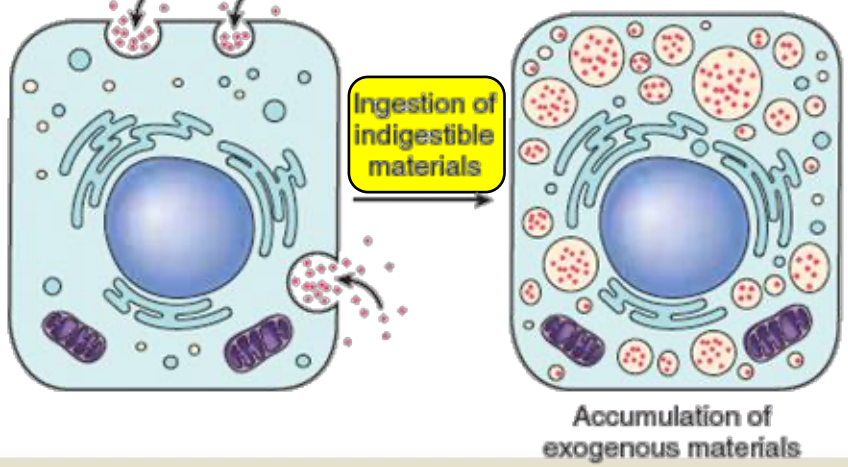
Acumulación de sustratos en lisosomas

Mutaciones genéticas



La mutación causa alteraciones en el plegado y transporte de proteínas.
Por ejemplo, alfa-1 antitripsina, causando enfisema pulmonar y EPOC.

Fagocitosis impedida



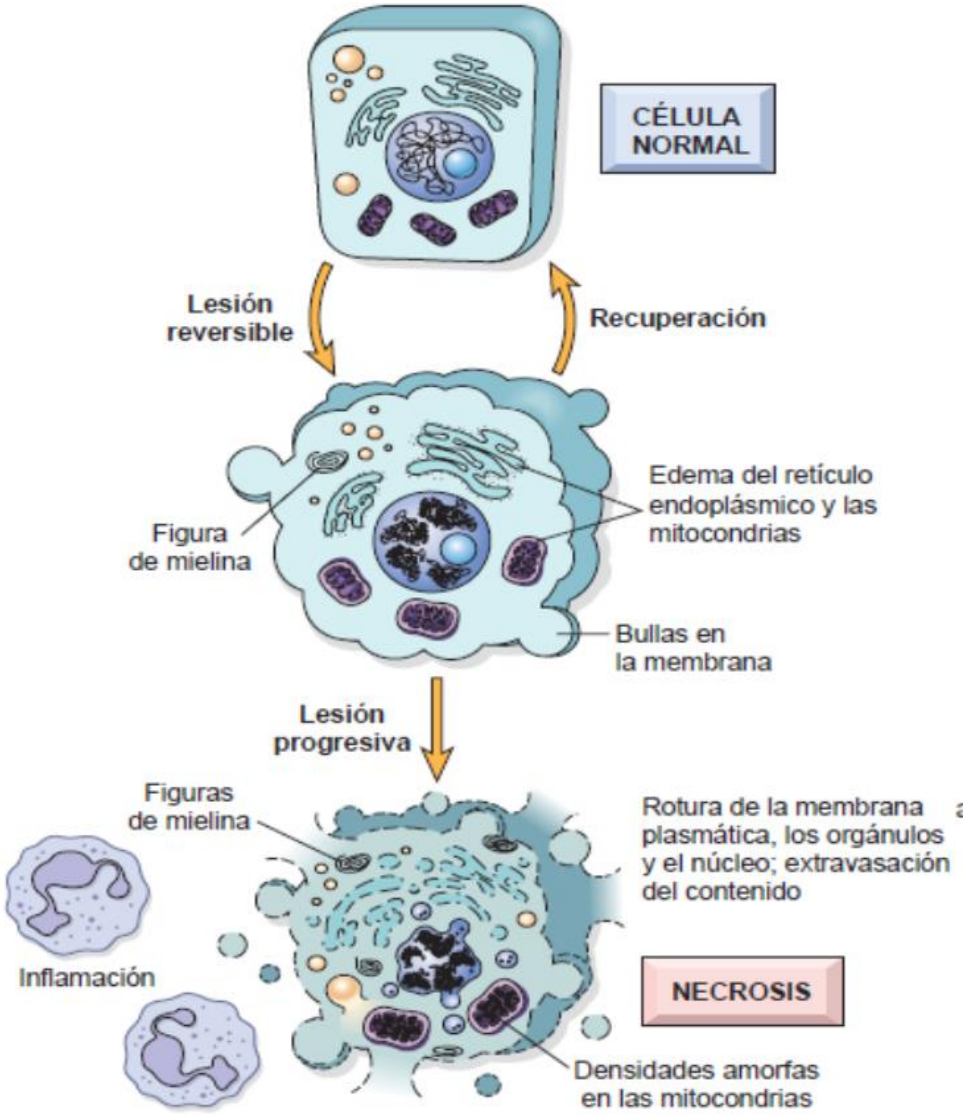
Acumulación en el interior celular.

Ej: hemosiderosis y acumulación de melanina.

APOPTOSIS / NECROSIS: Mecanismos de muerte celular

La **NECROSIS** ocurre de manera aguda, por una forma no fisiológica por una agresión que causa lesión en una porción importante del tejido, por ejemplo, en un tejido infartado.

- El proceso de necrosis es desencadenado por cualquier situación que genere caída de ATP.
- Esto crea cambios que, histológicamente, están representados por desorganización y lisis del citoplasma, con dilatación del retículo endoplásmico y las mitocondrias, disolución de la cromatina y pérdida de la continuidad de la membrana citoplasmática.
- El DNA es partido en fragmentos irregulares al azar. Debido a la pérdida de la integridad de la membrana celular, el contenido del citoplasma es volcado al espacio extracelular, produciéndose la atracción de células inmunes en el área, lo que genera el proceso de inflamación, en el cual los restos celulares son eliminados por fagocito.

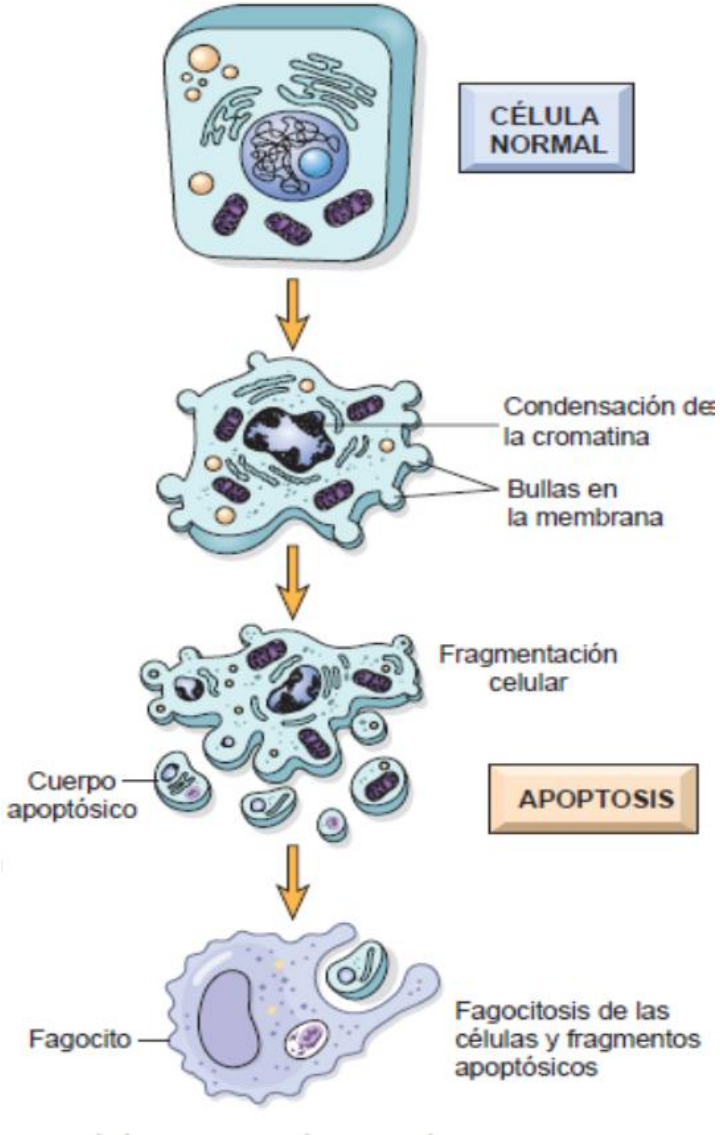


APOPTOSIS / NECROSIS: Mecanismos de muerte celular

La **APOPTOSIS** es un tipo de muerte celular que usan los organismos multicelulares para eliminar células dañadas o no necesarias de una forma controlada que minimiza el daño de las células vecinas. Los restos celulares resultantes rodeados de membrana plasmática, son eliminados mediante **fagocitosis**, evitando la inflamación en esa zona.

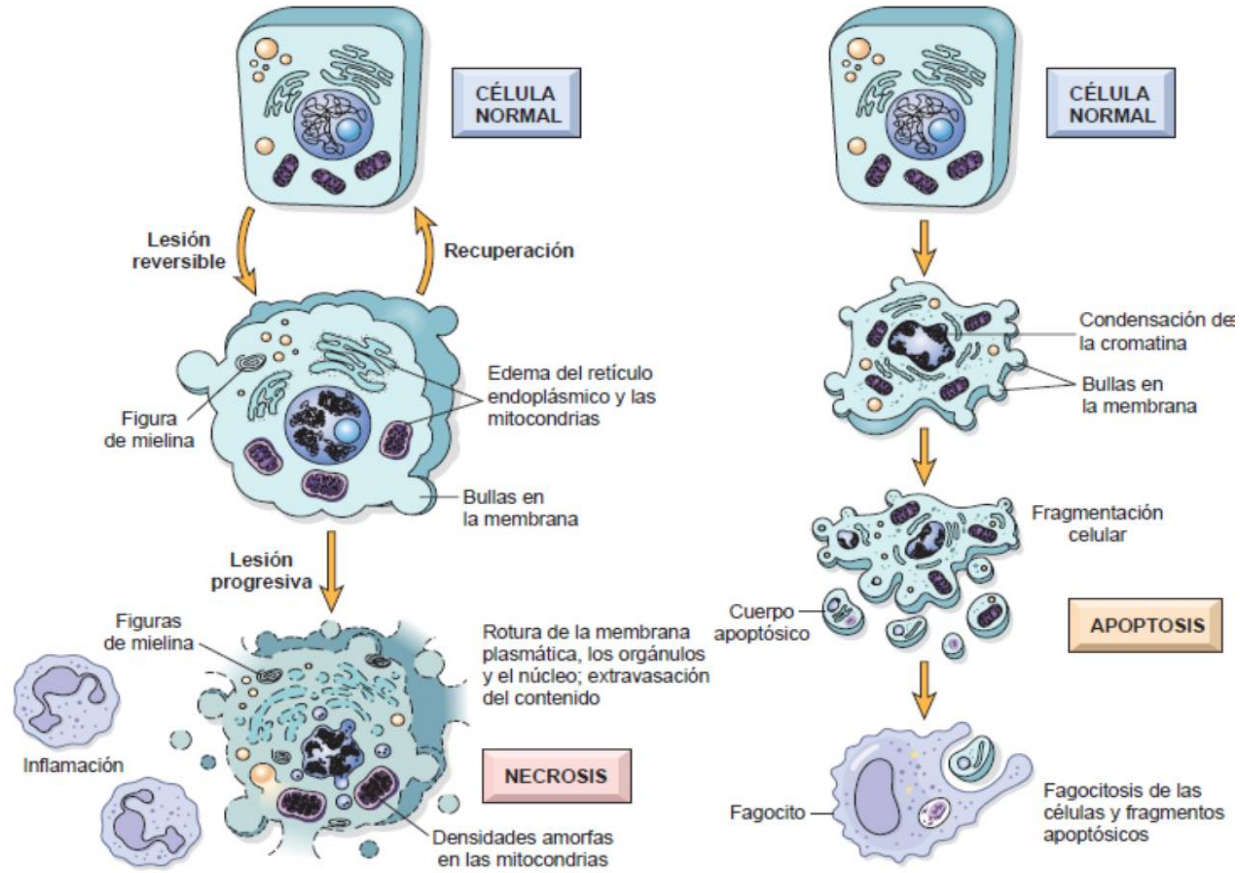
- La célula que muere por apoptosis sufre una serie de cambios morfológicos, reduciéndose su volumen.
- La membrana se altera y aparecen protuberancias ("blebbing"), el citoplasma y los orgánulos celulares se condensan y se liberan factores del interior de la mitocondria que promueven la muerte.
- Cuando los mecanismos que regulan la apoptosis fallan, tanto por exceso como por defecto, este equilibrio se altera y pueden originarse diversas **patologías:**

    1. La resistencia a la apoptosis es una de las características que contribuyen a la generación de un **tumor** y también puede ser la causa de algunas **enfermedades autoinmunes.**
    2. Un exceso de apoptosis podría estar relacionado con **enfermedades neurodegenerativas.**



APOPTOSIS / NECROSIS

Mecanismos de muerte celular



IGURA 1-8 Ilustración esquemática de los cambios morfológicos en la lesión celular, que culminan en apoptosis o necrosis.

DIFERENCIAS EN LAS CARACTERÍSTICAS DE LOS PROCESOS DE NECROSIS Y APOPTOSIS		
CARACTERÍSTICA	**NECROSIS**	**APOPTOSIS**
Estímulo	Agresión masiva, toxinas, anoxia, caída de ATP	Condiciones fisiológicas y patológicas sin caída de ATP
Requerimientos de energía	Ninguno	Dependiente de ATP
Histología	Lisis del citoplasma y organelas. Se da en sectores de tejido	Condensación de cromatina, cuerpos apoptóticos. Se da en células aisladas
Patente de ruptura de ADN	En tamaños irregulares	Fragmentos de 185 pares de bases o múltiplos
Membrana plasmática	Lisis	Intacta, con alteraciones moleculares
Fagocitosis de las células muertas	Fagocitos inmigrantes	Células vecinas
Reacción tisular	Inflamación	Sin inflamación

GENOMA

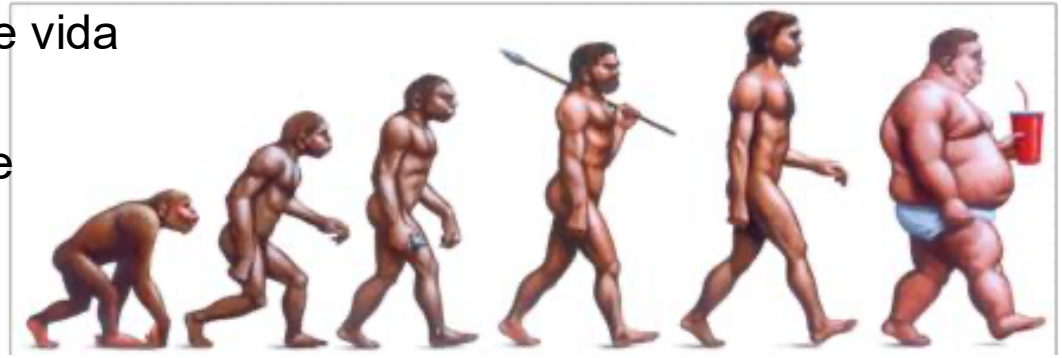
Conjunto del DNA completo de un organismo (*conjunto completo de instrucciones del DNA que se hallan en una célula*).

Nuestro organismo tiene 2 tipos de DNA:

- Nuclear (nDNA)
- Mitocondrial (mDNA)

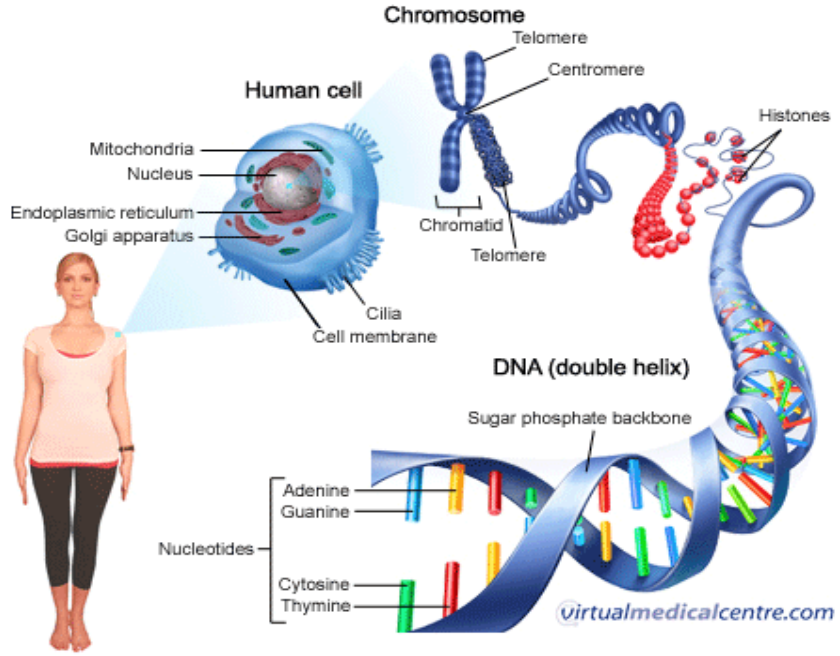
NUESTRA EVOLUCIÓN ESTÁ ESCRITA EN LOS GENES QUE FORMAN PARTE DE NUESTRO GENOMA

- Nuestros genes se fueron adaptando a las condiciones de vida y alimentación que sufrieron nuestros ancestros.
- El diseño actual del organismo humano es el resultado de millones de años de evolución.



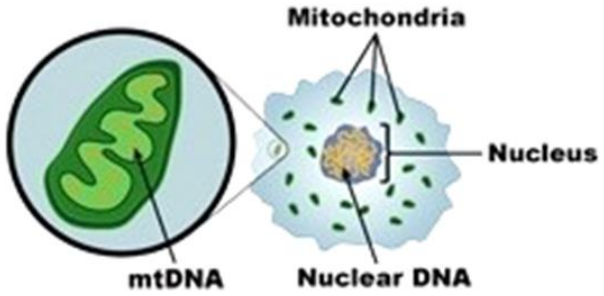
GENOMA NUCLEAR (nDNA)

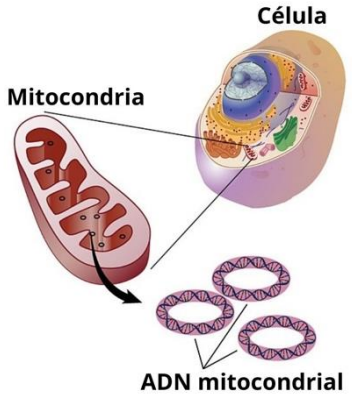
- Cromosomas (22 autosómicos y 1 sexual).
- Células somáticas (diploides; 2N = 46 Cr). El par 23 o los cromosomas sexuales, son diferentes entre hombres y mujeres. Las mujeres tienen dos copias del cromosoma X, mientras que los hombres tienen un cromosoma X y uno Y.
- Gametos (haploides; N = 23 Cr).

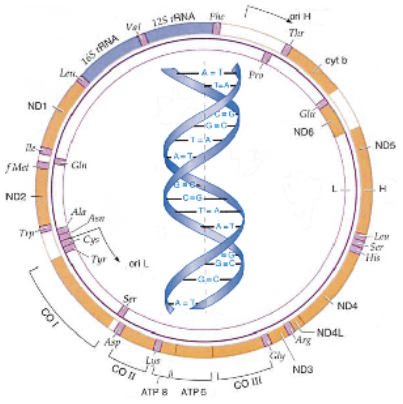


GENOMA MITOCONDRIAL (mDNA)

- 1 solo cromosoma, DNA circular
- Múltiples copias por célula (en número variable)



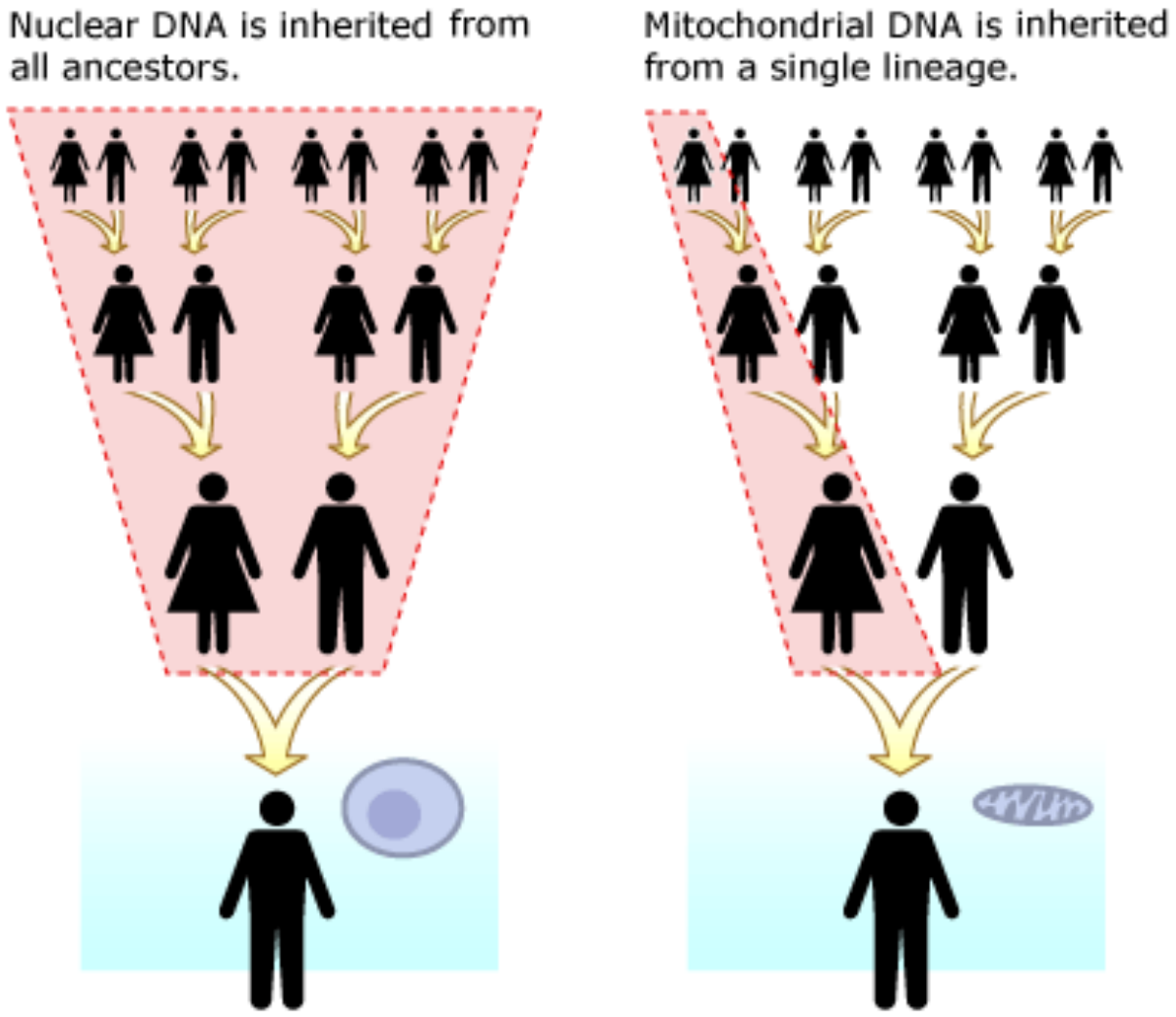




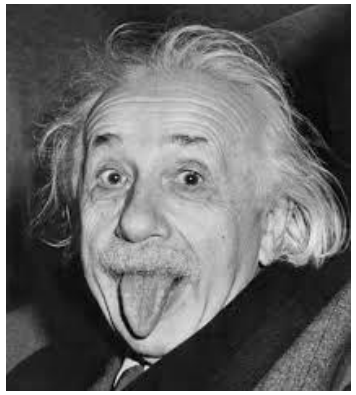
DIFERENCIAS ENTRE DNA NUCLEAR Y MITOCONDRIAL

	Nuclear	Mitocondrial
Tamaño	≈ 3.300 Mb	16.6 Kb
Nº cromosomas por célula	23 (haploide); 46 (diploide) DNA lineal	1 x miles de copias (poliploidia) DNA circular
Asociado a proteínas	SI (histonas y no histonas)	La mayor parte NO
Nº genes codificantes	≈ 20.000	37
DNA repetitivo	Mayoritario (50%)	Muy poco
Transcripción	La mayoría de genes son transcritos individualmente	Transcripción continua de todos los genes
Intrones	SI – en la mayoría de genes	NO
DNA codificante	≈ 1,5 %	93 %
Herencia	Mendeliana (para autosomas y cromosoma X) – paterna para genes cromosoma Y	Exclusivamente materna

¿CÓMO SE HEREDA EL DNA?

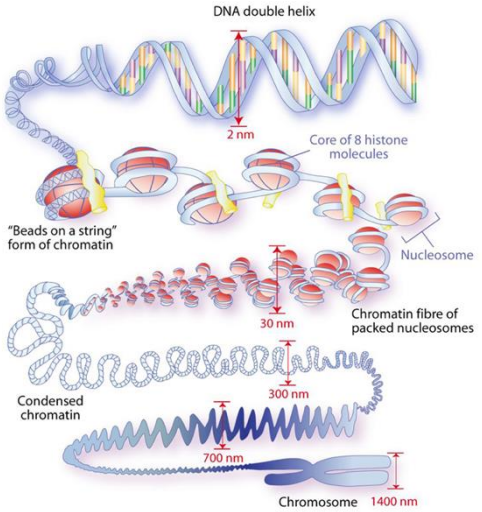


CARACTERISTICAS DEL DNA NUCLEAR



- Cada persona tiene su propio **genoma**, el cual guarda una gran similitud (99,9%) con todos los de su propia **especie** y tan solo se diferencia de la del chimpancé en algo más del 1%.

- Esa información se encuentra almacenada en **todas y cada una de sus células**.



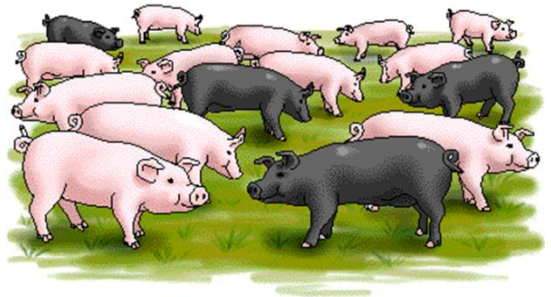
- El **DNA está empaquetado en cromosomas**. Las cadenas de doble hélice están enrolladas alrededor de proteínas (histonas en eucariotas) que forman a su vez estructuras con un nivel de organización mayor, altamente empaquetadas y compactas → cromosomas.

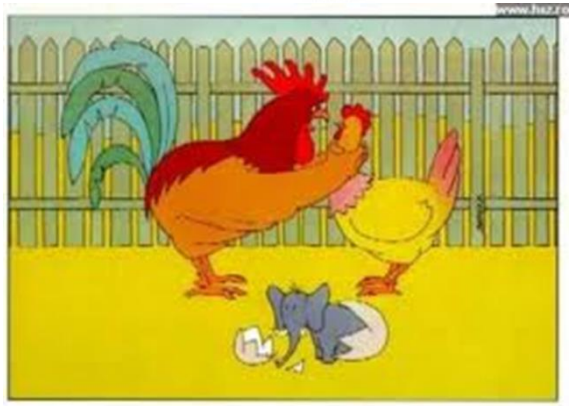
- El genoma humano no es absolutamente estable, sino que puede ser objeto de diferentes tipos de cambios que se pueden producir por mutación o por recombinación. Estos cambios pueden llegar a ser **hereditarios** si afectan a las **células germinales**.

GENOTIPO

- Son los genes que un organismo recibe como herencia de sus progenitores. La característica principal del genoma es que nos **"asigna"** a una especie, en nuestro caso a la humana.

- Si se estudia el DNA de un individuo se podrá conocer que enfermedades hereditarias podrá sufrir en el futuro.

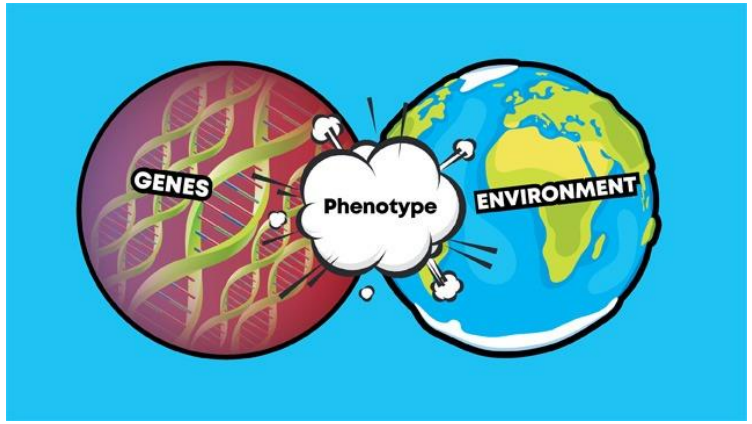




FENOTIPO

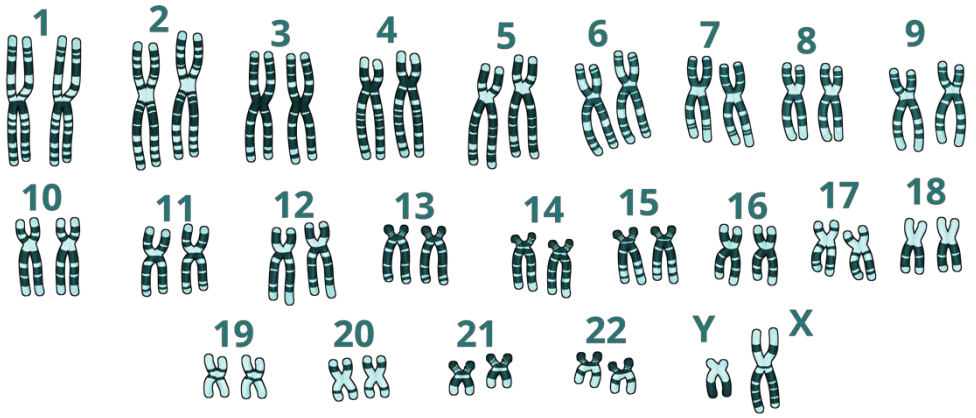
- El fenotipo depende del genotipo, pero está fuertemente influenciado por el medio en el que el individuo vive y se desarrolla.

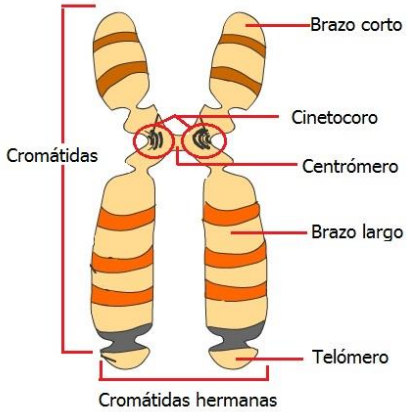
- Son todas nuestras características físicas o los rasgos que nos diferencian de otros individuos: color de pelo, color de ojos, color de piel…..etc.



CARIOTIPO

- Conjunto de cromosomas de una célula o individuo, después del proceso en que se unen por pares de cromosomas idénticos.
- El cromosoma humano en **metafase** es útil para el estudio de la dotación cromosómica nuclear de un sujeto, siendo una herramienta básica del análisis clínico, es lo que se llama estudio del cariotipo. Se emplea para detectar anomalías cromosómicas.

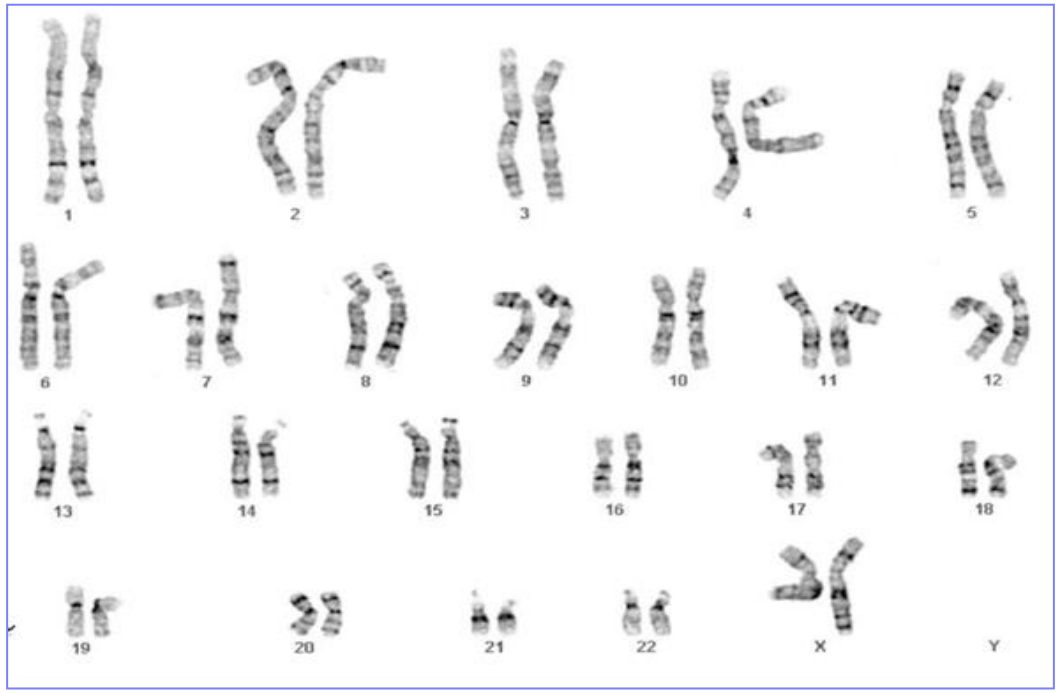




CARIOTIPO

El término cariotipo también se usa para definir a la microfotografía de la dotación de DNA nuclear de un sujeto.

- Se puede realizar a partir de un **cultivo celular de una muestra de sangre** y se utiliza un agente antimitótico para detener la división celular.
- Una vez obtenidas las muestras de los cultivos celulares, se tiñen con tintes específicos para ácidos nucleicos y esto hace posible que los cromosomas se puedan ver correctamente en el microscopio, a la vez que permite distinguir diferentes bandas en el DNA.
- Se agrupan por parejas, nombrados por tamaños decrecientes del 1 al 22 junto con el cromosoma X e Y.



Cariotipo de una mujer normal

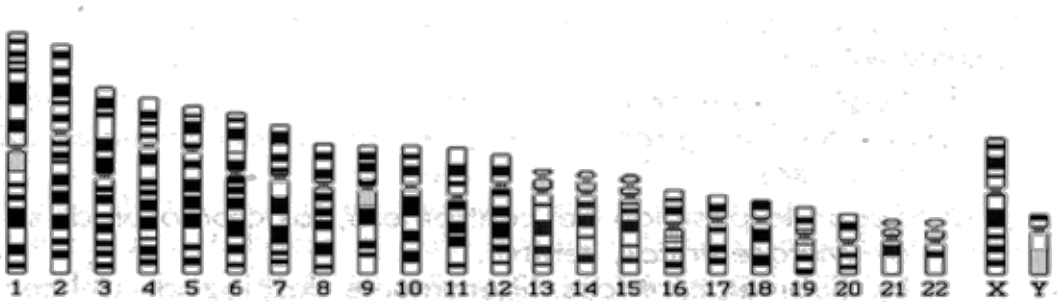
El tamaño de los cromosomas nuclear varía entre 50 (Cr.21) y 263 Mb (Cr.1).

CROMOSOMA nº	CANTIDAD DE DNA (Mb)
1	263
2	255
3	214
4	203
5	194
6	183
7	171
8	155
9	145
10	144
11	144
12	143
13	114
14	109
15	106
16	98
17	92
18	85
19	67
20	72
21	50
22	56
X	164
Y	59

¿Cómo se hace un cariotipo?

→ La tinción para el bandeo G

- La tinción tripsina-Giemsa es la más comúnmente usada.
- Tiñe de oscuro zonas ricas en AT (bandas-G) de la heterocromatina (baja actividad transcripcional).
- Quedan en claro las zonas ricas en CG (bandas-R) en la eucromatina.



Ideograma bandas-G

Formas de localización génica:

A) Localización CITOGENÉTICA:

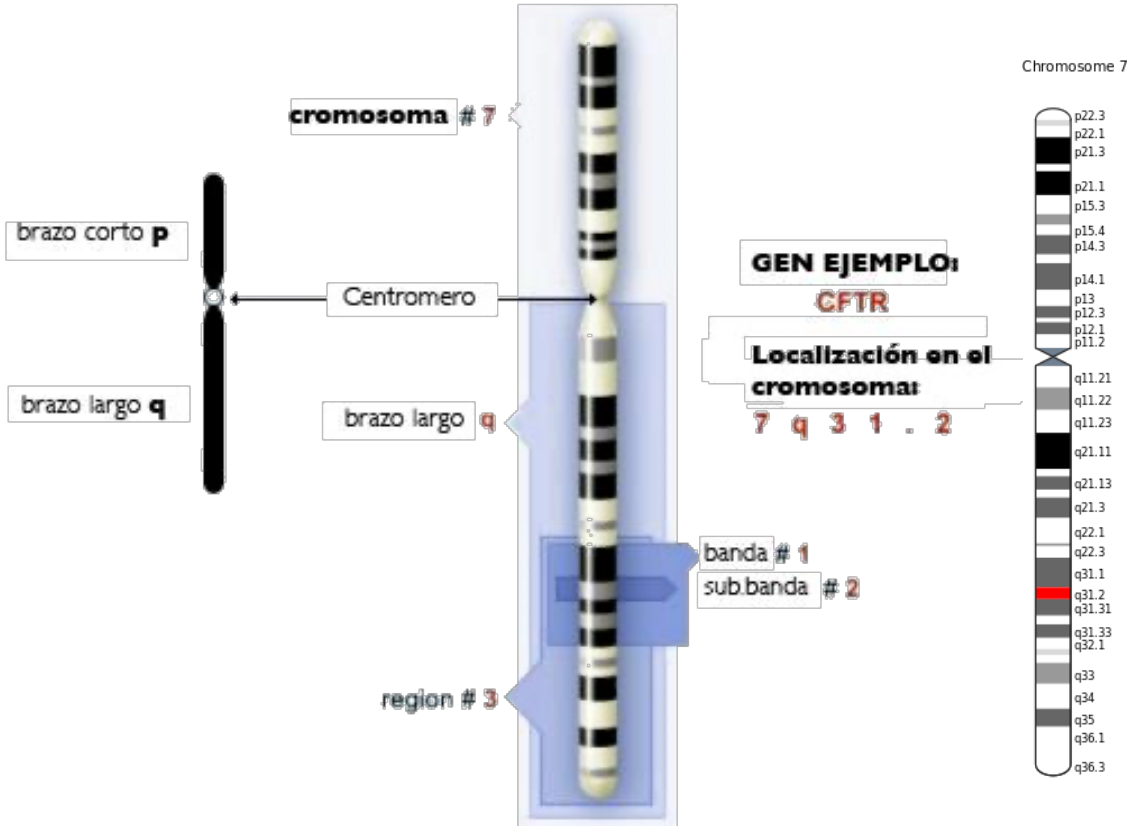
- Se indica en que brazo del cromosoma está (pequeño p / largo q).
- Se indica la región o banda G (son regiones que se numeran a partir del centrómero en número creciente).
- Se indica la banda y sub-banda (en cada región se establecen también bandas que se numeran y, en algunos casos, sub-bandas).

Ej: Gen CFTR ➜ 7 q 3 1 . 2

B) Localización GENÓMICA:

- Informa de la posición precisa del gene en la secuencia de nucleótidos de un determinado cromosoma (en nº de bp) y su tamaño.

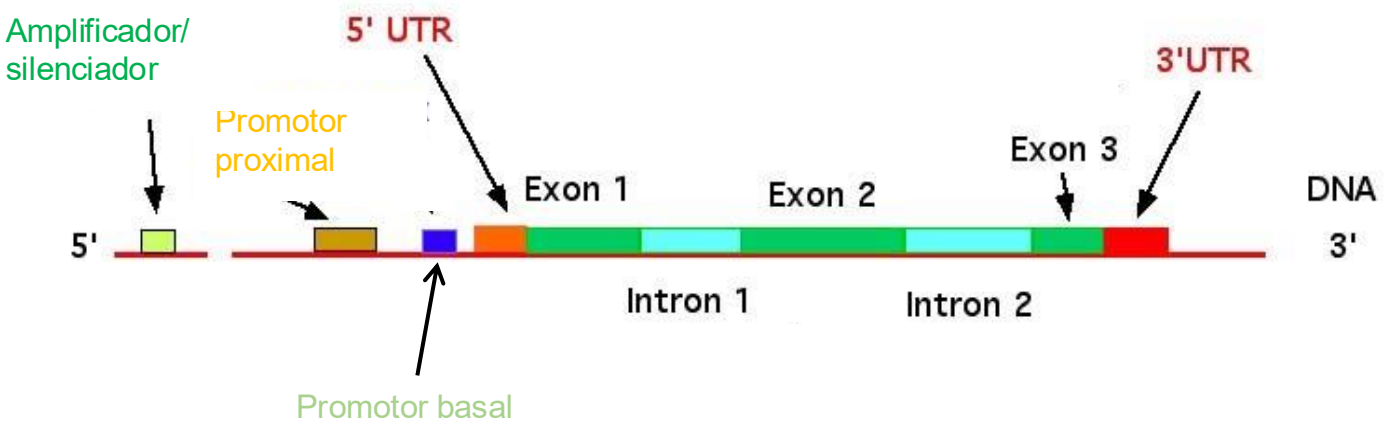
Ej: Gen CFTR ➜ 7:117,287,120-117,715,971



Gen CFTR = *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*. Regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística, es una proteína que funciona como un canal de cloruro.

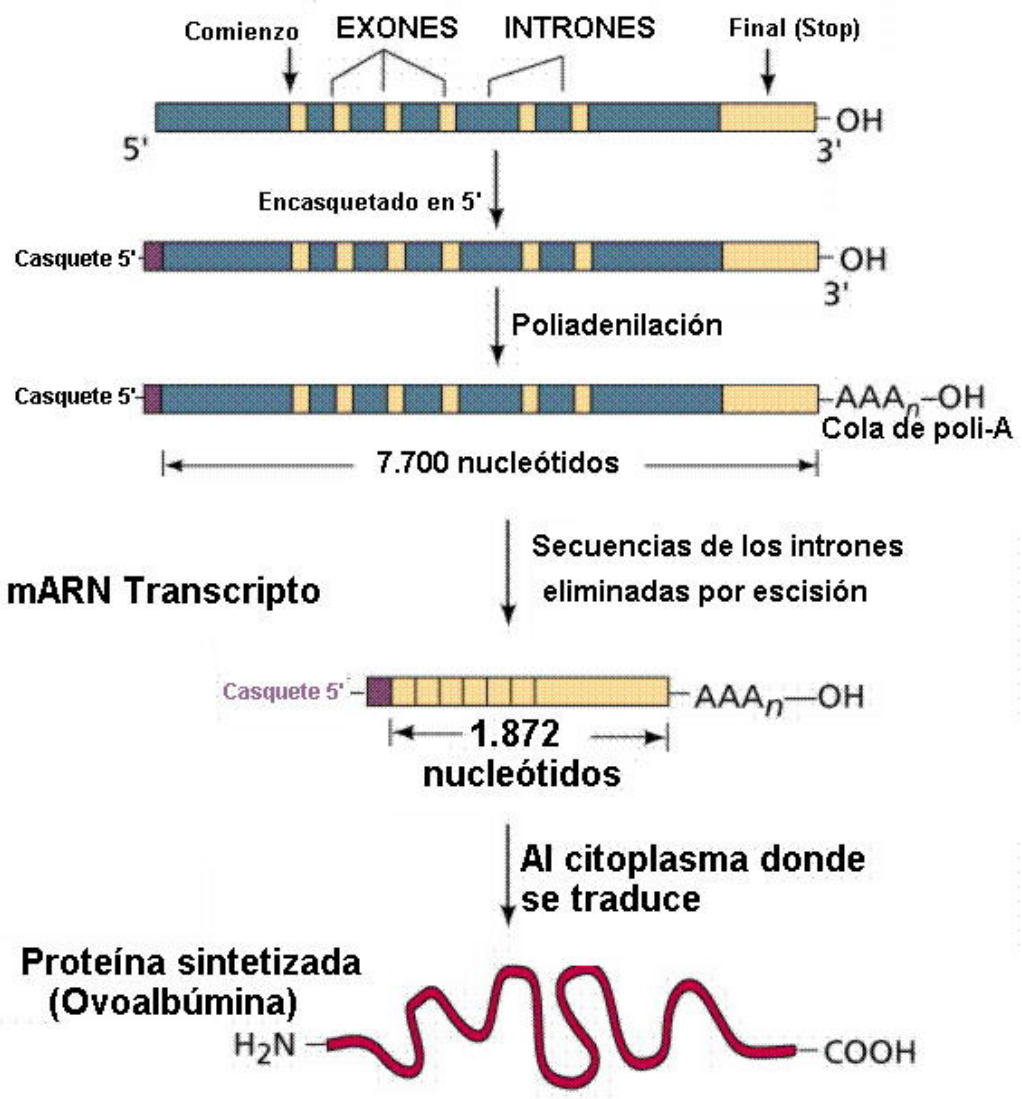
GEN = Unidad Transcripcional

- Hay genes **codificantes de proteínas** (codificantes) y **genes codificantes de RNA** (no codificantes proteínas)
- La secuencia de los genes eucariotas que **codifican proteínas** contiene:
  - **DNA codificante →** Exones
  - **DNA no codificante →** Estructural: Intrones
    Regulador: Secuencias no traducidas (UTRs), Promotor, Secuencias reguladoras de la transcripción, Sitios de inicio y terminación de la transcripción…)

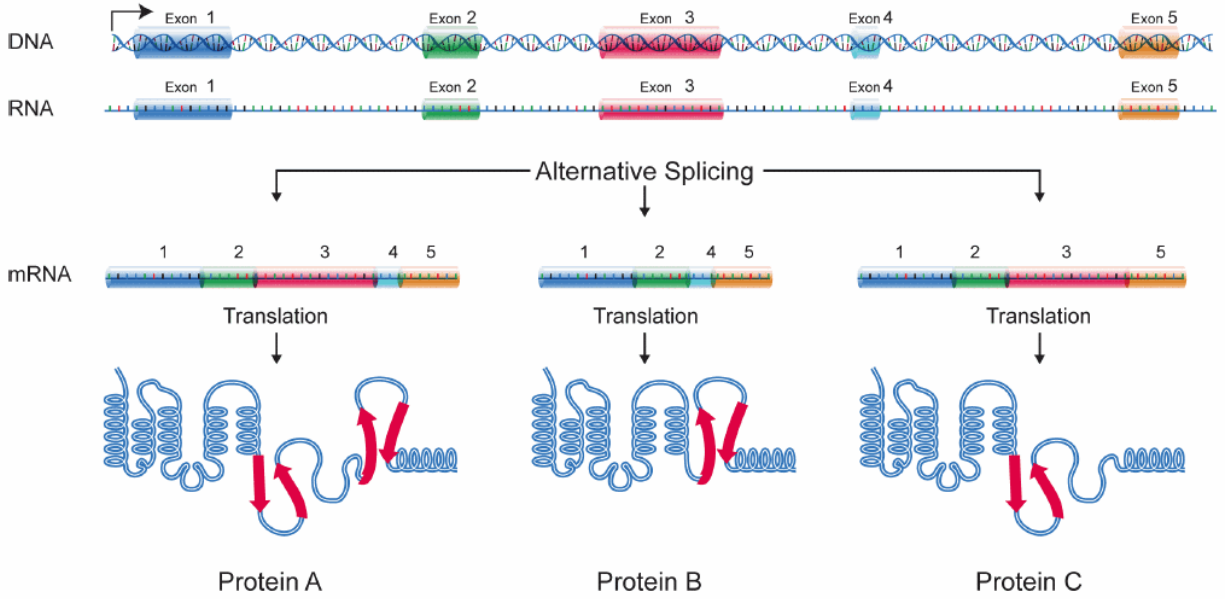


Estructura de un gen

Transcripción – Procesamiento – Traducción



El corte y empalme (“**splicing**”) alternativo permite la formación de diferentes proteínas a partir de un mismo gen



Se estima que afecta al aproximadamente el **70 % de los genes codificantes humanos**

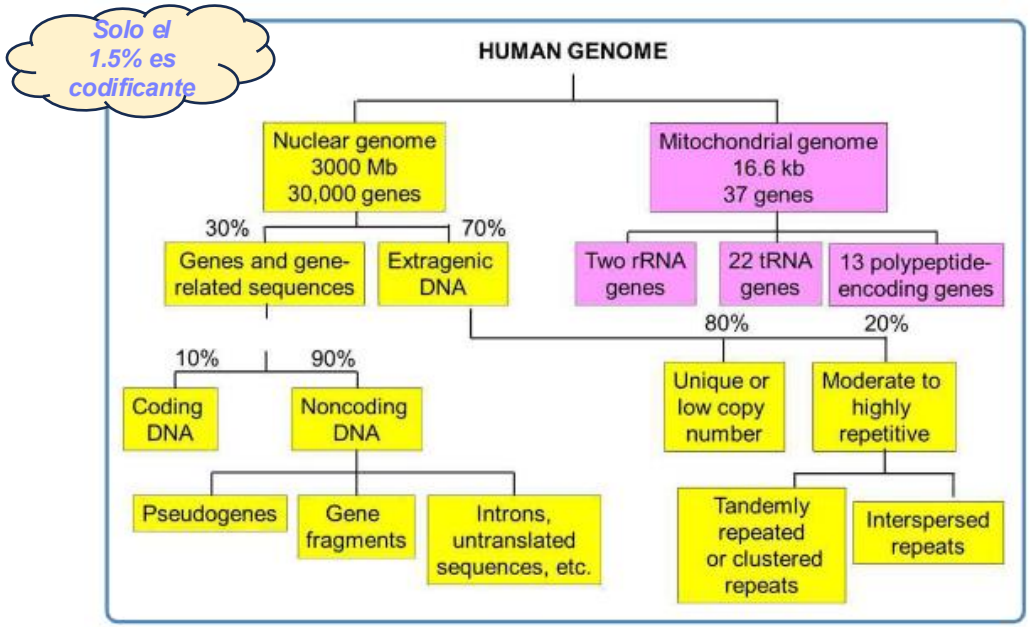
Errores en splicing: numerosos cánceres, distrofia miotónica, atrofia muscular espinal, Síndrome Riley-Day (neuropatía)…

DNA nuclear humano en cifras

- **Genoma humano** → DNA mitocondrial (mDNA) → 16.6 Kb
  → DNA nuclear (nDNA) → ~ 3000 Mb (haploide)
- **Cromosoma nuclear** → entre 50 Mb y 250 Mb (150 Mb promedio)
  → contienen entgre 800 y 4000 genes (segun el cromosoma)
- **Un gen** → entre 1.5 Kb y 2.5 Mb (10 Kb de promedio)
  → Los genes no se distribuyen de forma homogenea en los cromosomas

- **En Genoma Nuclear Humano**:

Genes codificantes (de proteínas)	**19,955**
Genes no codificantes (no de proteínas, pero sí de RNA)	
Genes de pequeños RNAs	**7,567**
Genes de RNAs largos	**17,944**
Pseudogenes	**14,773**



Tipos de RNA

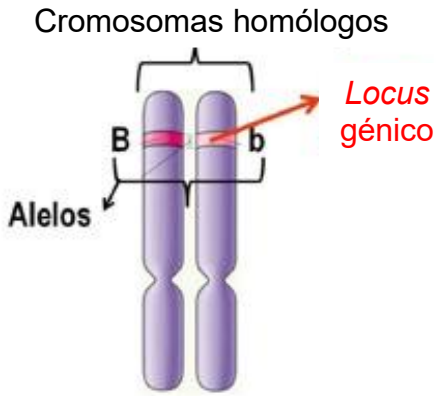
- **CODIFICANTE:** mRNA = RNA mensajero.
- **NO CODIFICANTE:**
  - **Pequeño:** *Hasta 200 nt*
    miRNA = microRNA.
    siRNA = RNA de interferencia pequeño.
    piRNA = RNA asociado a Piwi que regulan los transposones.
    cirRNAs = circular RNA. Muchos procedentes de exones o intrones debido a *splicing* no canónico.
  - **Intermedio (Función general):** *50-500 nt*
    rRNA = ribosomal RNA.
    tRNA = transfer RNA.
    snRNA = small nuclear RNA.
    snoRNA = small nucleolar RNA, modificación del rRNA.
  - **Largo:** *Mayor de 200 nt*
    Están involucrados en la regulación epigenética de la expresión génica codificante de proteínas, en la modulación de la transcripción génica y en la degradación de proteínas.

GEN y *LOCUS* GÉNICO

Gen y Locus génico:

Gen es la unidad transcripcional, es decir, fragmento de DNA que codifica la información requerida para sintetizar un producto biológico funcional (proteína o RNA).

Como cada gen tiene una **ubicación**, el ***locus*** es el lugar específico del cromosoma donde se encuentra.



ALELO (y series ALÉLICA)

Alelo: Puede definirse con respecto a un individuo o a una población.

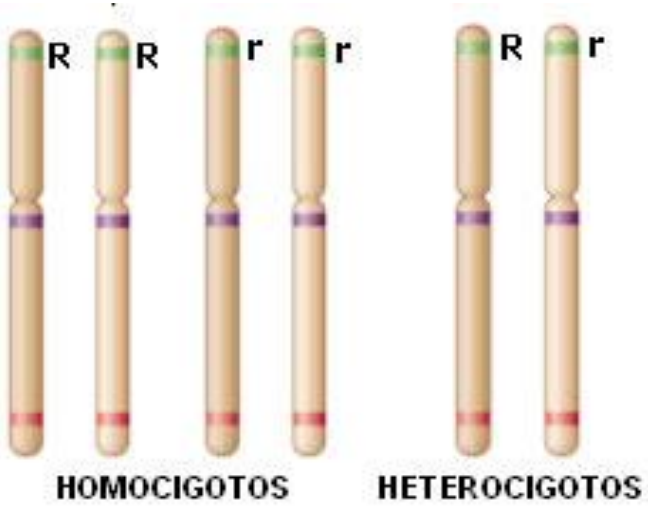
En relación con un individuo es **cada una de las copias de un gen** ubicado en un determinado *locus* génico que heredamos del padre o de la madre.

Los de una población son ligeramente distintos entre ellos, tienen cambios sutiles (variantes alélicas que constituyen las series alélicas). Podemos encontrar el alelo común (alelo normal) que lo posee más del 99% de la población que se llama *wild type*. A parte podemos encontrar variantes alélicas infrecuentes (<1% de la población).

HOMOCIGOSIS y HETEROCIGOSIS

→ **Homocigotos:** 2 alelos son idénticos en el individuo RR ó rr.

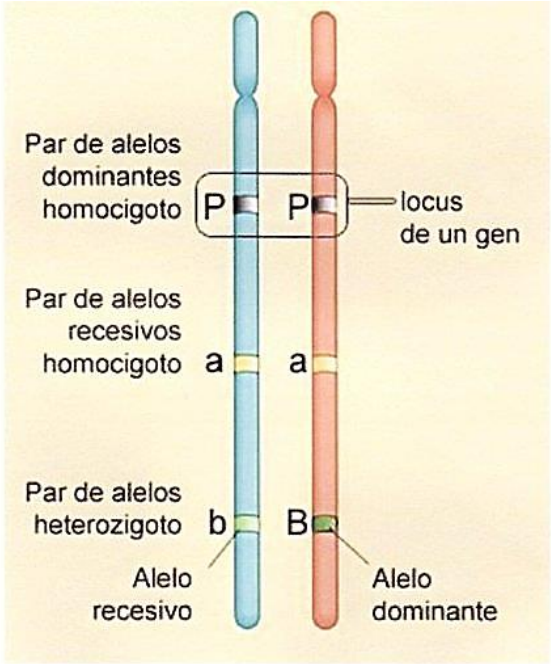
→ **Heterocigotos:** 2 alelos son diferentes en el individuo Rr



Se pone en mayúsculas el alelo dominante y en minúscula el recesivo.

➜ **Alelo dominante:** Es el que se expresa siempre que esté presente.
➜ **Alelo recesivo:** No se expresa si está junto con un alelo dominante. La única posibilidad de que se exprese es que esté en homocigosis (no hay alelo dominante).

Puede ser que se expresen los dos alelos a la vez, por ejemplo, en los grupos sanguíneos, pero eso depende del carácter de expresión.



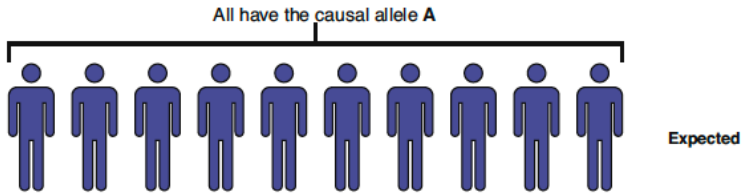
Representación de una pareja de cromosomas; dentro de ellos, el lugar o locus de los genes que componen los alelos, bien en homocigosis de genes dominantes, recesivos, o en heterocigosis.

PENETRANCIA y EXPRESIVIDAD

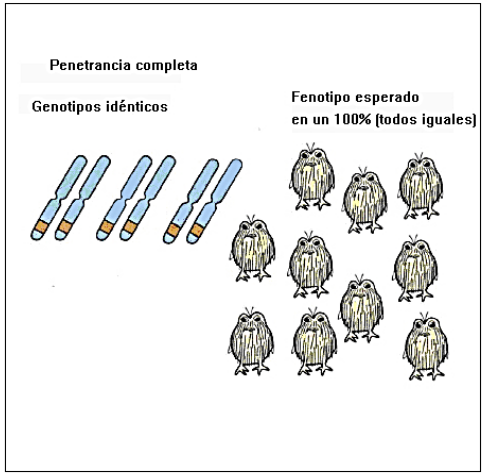
Resultado de la influencia del medio genético (otros genes modificadores, supresores, compensadores) y el ambiente.

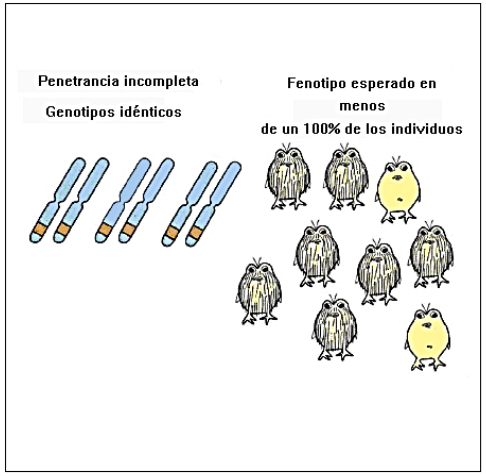
PENETRANCIA = porcentaje de individuos en una población con un alelo dado que muestran el fenotipo del alelo.

- 100 % penetrancia



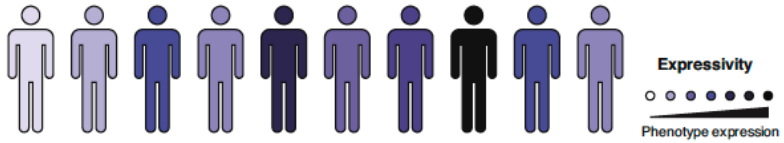
- < 100 % penetrancia (penetrancia incompleta)





EXPRESIVIDAD = extensión a la cual se expresa el alelo a nivel fenotípico (en un individuo).

- Puede ser variable



MODIFICACIONES EPIGENÉTICAS

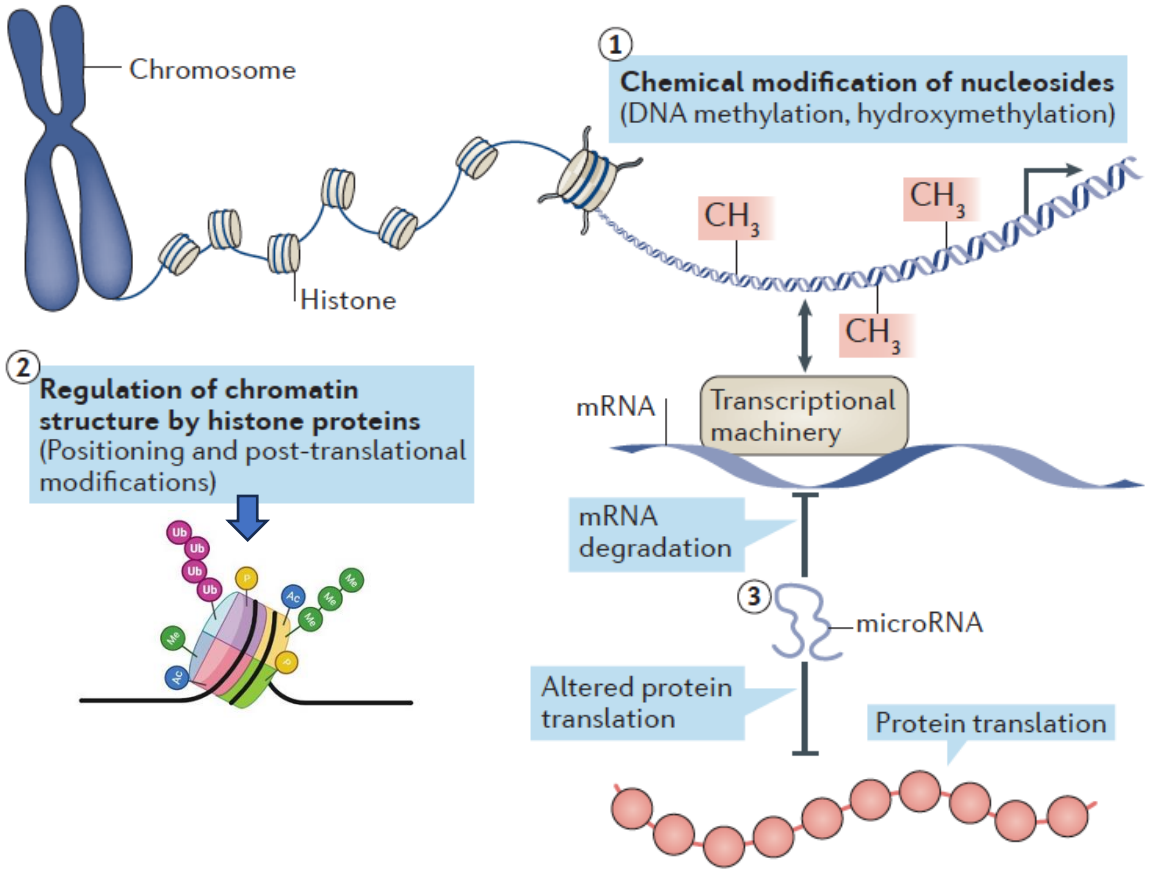
EPIGENÉTICA: se define como cambios hereditarios en la actividad y expresión génica que ocurren sin que exista alteración en la secuencia del DNA.

Principales tipos de modificación epigenética:

1. **Metilación del DNA:** puede alterar la expresión génica (normalmente reprime la expresión del gen).

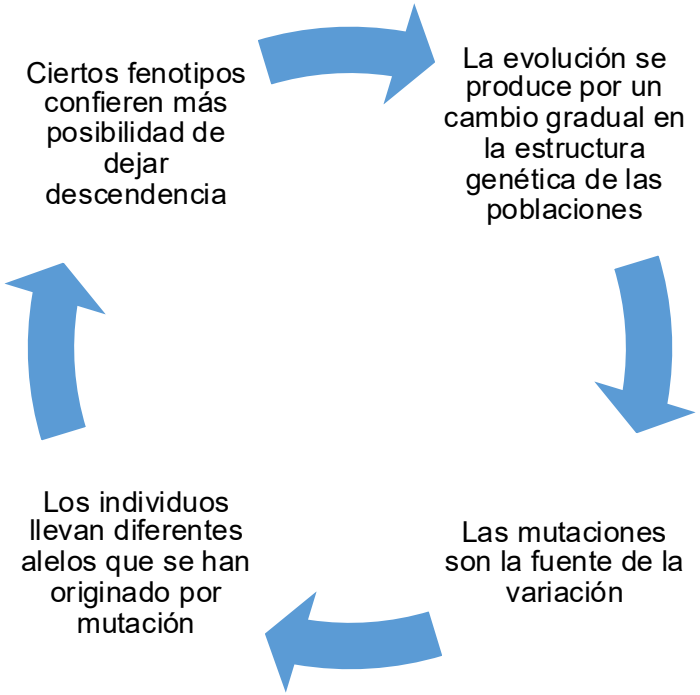
2. **Modificación de histonas:** acetilación, fosforilación, metilación, ubiquitinación,… ➜ alteran la estructura de la cromatina silenciando o activando regiones enteras del cromosoma y de los genes situados allí.

3. **miRNAs:** regulan a nivel post-transcripcional la expresión génica de > 60% de los genes codificantes de proteína.



VARIABILIDAD GENÉTICA INTERINDIVIDUAL

- El genoma humano **no es absolutamente estable.**
- Es objeto de **cambios dinámicos aleatorios** que se producen, por distintos mecanismos, cada vez que el DNA se replica → mutaciones.
- Un pequeño porcentaje de estos **cambios afectan a células germinales** → son heredables y quedaran fijados en el genoma de la especie (en términos evolutivos, se acumulan).



MECANISMOS MOLECULARES DE VARIACIÓN GENÉTICA

Genoma humano:

- Unos 3000 millones de pares de bases (Mpb) con un 99.9 % de identidad de secuencia y un 0.1 % diferencias genéticas entre individuos.
- La diferencia o variación en nuestros genomas es lo que nos hace únicos y diversos.
- La mayor parte de estas variaciones no causa daños, pero algunas tienen consecuencias graves y pueden afectar a la salud.

Variabilidad genética:
mutación, polimorfismo

Diversidad

Diferencias fenotípicas

Enfermedad

MUTACIONES y POLIMORFISMOS

Los cambios transmisibles (heredables) en la secuencia de DNA se denominan **mutaciones** o **polimorfismos**. Aunque ambos términos a veces se usan indistintamente, tienen significados diferentes según la genética de poblaciones.

- **Mutaciones:** Es un cambio en la secuencia de DNA presente en una proporción relativamente pequeña de la población. También se puede denominar variante o variación. Se suele reservar a alteraciones del producto génico que causan patología. Se deben a mutaciones en variantes alélicas raras que tienen una connotación negativa.

- **Polimorfismo:** es un cambio heredable en la secuencia de DNA que está presente en al menos 1-2 % de una población. Si un gen (o locus) presenta polimorfismo, existen 2 o más alelos alternativos (a menudo muchos más) para dicho gen que encontramos con elevada frecuencia (> 1% de la población), lo que favorece el genotipo heterocigoto.

➜ ***Mutaciones*** y ***Polimorfismos*** pueden producir o no diferencias fenotípicas. No obstante, los polimorfismos se consideran mutaciones que no afectan gravemente al fenotipo; esto es generalmente cierto, ya que cualquier efecto negativo sobre la supervivencia y la reproducción limitaría la persistencia de un genotipo en una población.

MUTACIONES

Las que implican GRAN CANTIDAD de DNA

1. MUTACIONES GENÓMICAS o CARIOTÍPICAS
Perdida o ganancia de cromosomas completo.
(ganancia o pérdida neta de nDNA total)

2. MUTACIONES CROMOSÓMICAS
Cambios estructurales en o entre cromosomas.
(implican grandes fragmentos de DNA, aunque la variación en nDNA total sea mínima)

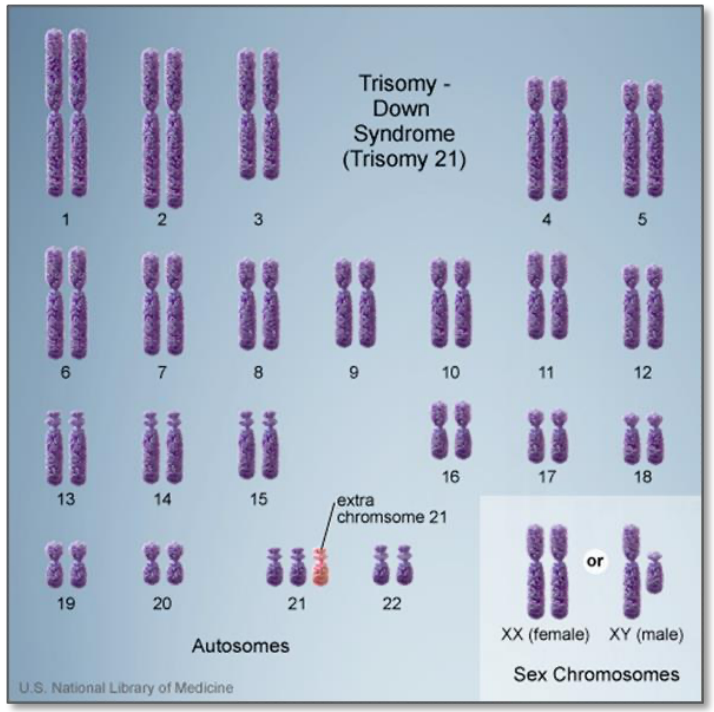
Las que implican UNO o MUY POCOS nucleótidos

3. MUTACIONES GÉNICAS o MOLECULARES
Mínima variación en la secuencia del DNA.
(una/unas pocas bases, sin alteración apreciable en en nDNA total)

1. MUTACIONES GENÓMICAS o CARIOTÍPICAS

Perdida o ganancia de cromosomas completos

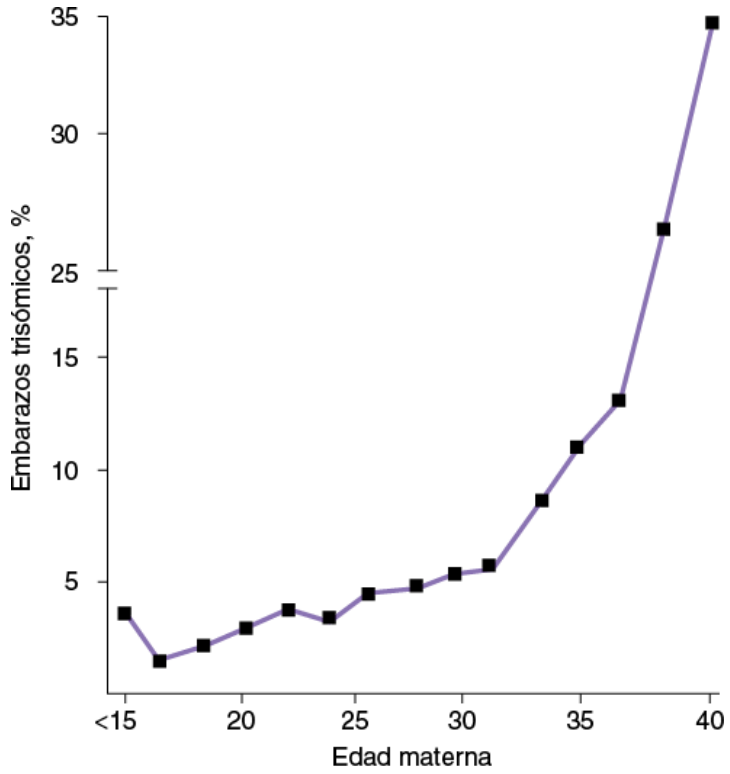
- Son visibles/detectables en el cariotipo.
- Consecuencia de fallos en la disyunción cromosómica durante la meiosis.
- Se producen con muy elevada frecuencia (1 cada 25-50 divisiones celulares).
- Conduce a la alteración del número total de cromosomas, y, por tanto, del número total de genes del sujeto.
- Se clasifican en:
  - **Poliploidías →** genoma completo, más de dos copias (dotación cromosómica múltiplo de 23). Ej: triplodia (69 cromosomas) o tetraplodia (96 cromosomas). En general, todas son incompatibles con la vida (aborto espontaneo).
  - **Aneuploidías →** relativas a un solo cromosoma (por ganancia o pérdida). Afectan a aprox. 3:1000 recién nacidos. Ej: trisomías, monosomías…



Riesgo de tener un bebe afectado de alguna anomalía cromosómica:

1/385 a los 30 años
1/179 a los 35 años
1/63 a los 40 años
1/19 a los 45 años

Edad Materna	% embriones alterados
35-37	40-48%
38-41	50-55%
41-45	65%

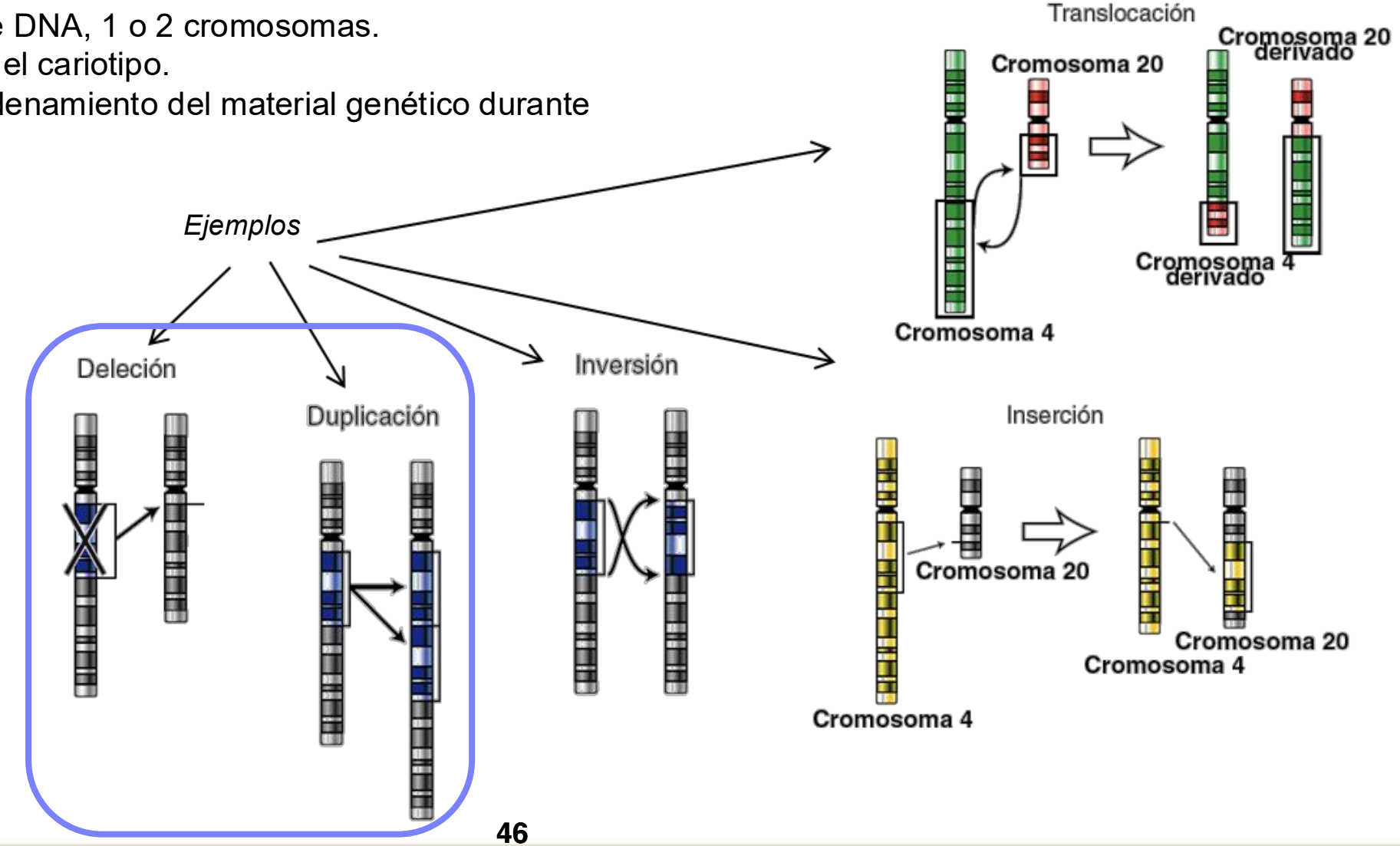


2. MUTACIONES CROMOSÓMICAS

Cambios estructurales en o entre cromosomas

- Grandes fragmentos de DNA, 1 o 2 cromosomas.
- Visibles/detectables en el cariotipo.
- Consecuencia del reordenamiento del material genético durante la división celular.

Ejemplos



Existen también deleciones y duplicaciones submicroscópicas (segmentos de > 1-10 kb) pero generalmente < 4-5 Mb), que originan las llamadas "variaciones en el número de copias" = CNVs (*copy number variation*). Estas son fuente importante de polimorfismos en el genoma humano.

3. MUTACIONES GÉNICAS o MOLECULARES

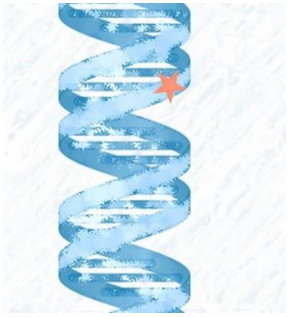
Mínima variación en la secuencia de DNA

- Las mutaciones moleculares no son detectables en el cariotipo.
- Incluyen deleciones, inserciones, inversiones, translocaciones, etc… de secuencias que van desde un solo nucleótido (bp), a unos pocos cientos/miles de bps.
- Se clasifican en Estructurales y Puntuales (de nucleótido simple).

Variaciones ESTRUCTURALES (> 1bp)	Variaciones PUNTUALES (1bp) (*SNVs, single nucleotide variant*)
• Deleción • Inserción • Inversión • Fusión • Duplicación y amplificación génica • Polimorfismos de repetición: variación en el nº de repeticiones de una secuencia nucleotídica de 2 a 6 nucleótidos (*microsatélites* - **STRs**) • 6 hasta unos 100 nucleótidos (*minisatélites* - **VNTRs**)	• Por variación de una sola base • Sustitución • Adición • Eliminación • Los **SNPs** (“single nucleotide polimorphisms”)

SATÉLITE
Fragmento de DNA que se repite múltiples veces. No codificante.

STR: ***S**hort **T**andem **R**epeat.*
VNTR: ***V**ariable **N**umber of **T**andem **R**epeats*

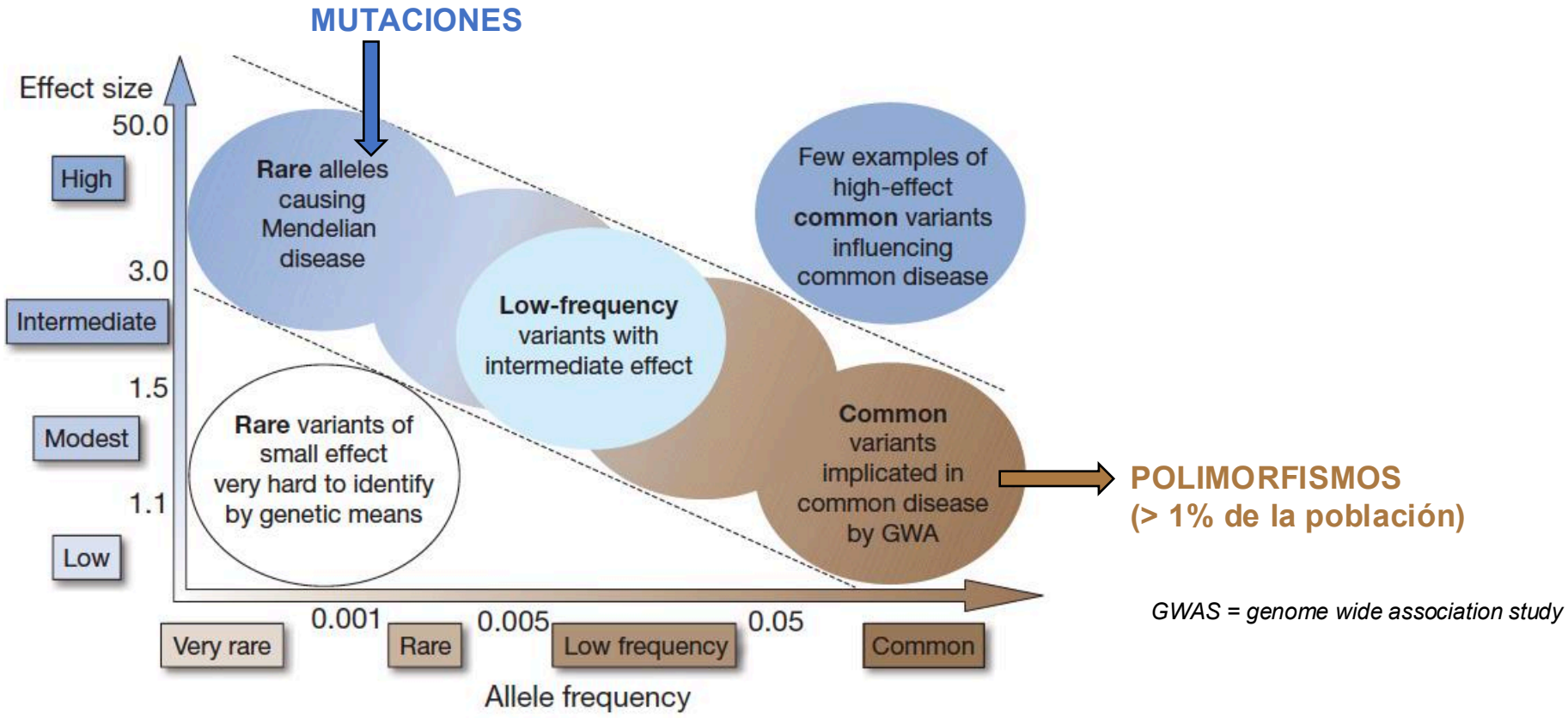


POLIMORFISMO DEL GENOMA HUMANO

- El polimorfismo genético es el **principal responsable de la diversidad genética humana**.
- En general, los alelos polimórficos:
  - Producen proteínas análogas a la natural → cambios mínimos que explican cambios sutiles en fenotipo sin ser necesariamente causa de enfermedad.
  - Aumentan las probabilidades de supervivencia y adaptación al medio → disminuyendo el riesgo de aparición de enfermedades recesivas.
  - En algunos casos → (i) nos hacen más susceptibles a enfermedad.
    (ii) alteran la respuesta farmacológica sin causar enfermedad.
    (iii) pueden presentar también una ventaja biológica.

- **En el contexto clínico:**
  - Se suele denominar mutación, variante patogénica (*pathogenic variant*) o variante causante de la enfermedad (*disease-causing variant*) a la que causa un producto anormal y/o patología → variantes alélicas raras o muy raras. Por ejemplo: el gen causal de enfermedad monogénica.
  - A las variantes alélicas relativamente comunes (> 1% población) sin alteración funcional importante del producto génico, las denominamos polimorfismos. Por ej: los genes causantes de susceptibilidad a enfermedades comunes.

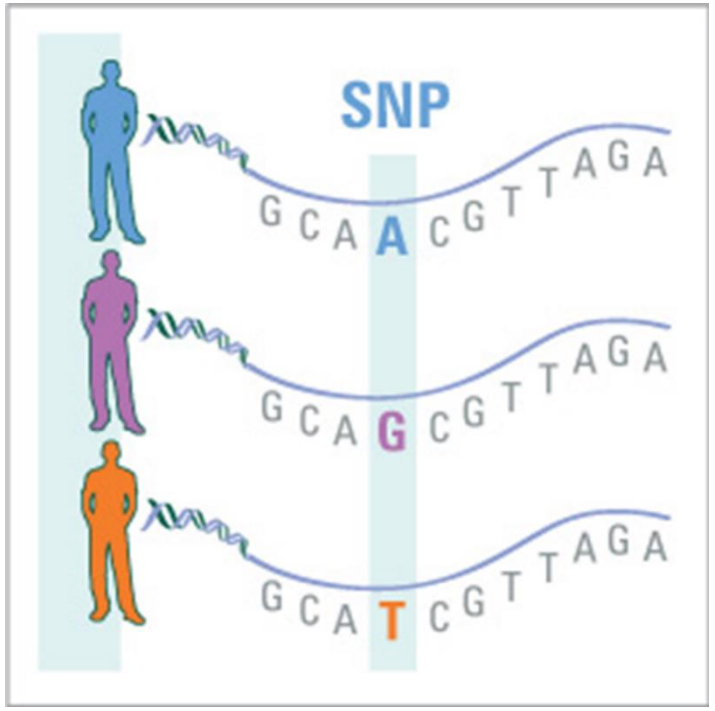
La frecuencia alélica en la población y la magnitud del efecto de las distintas variantes suelen estar inversamente relacionadas



GWAS = genome wide association study

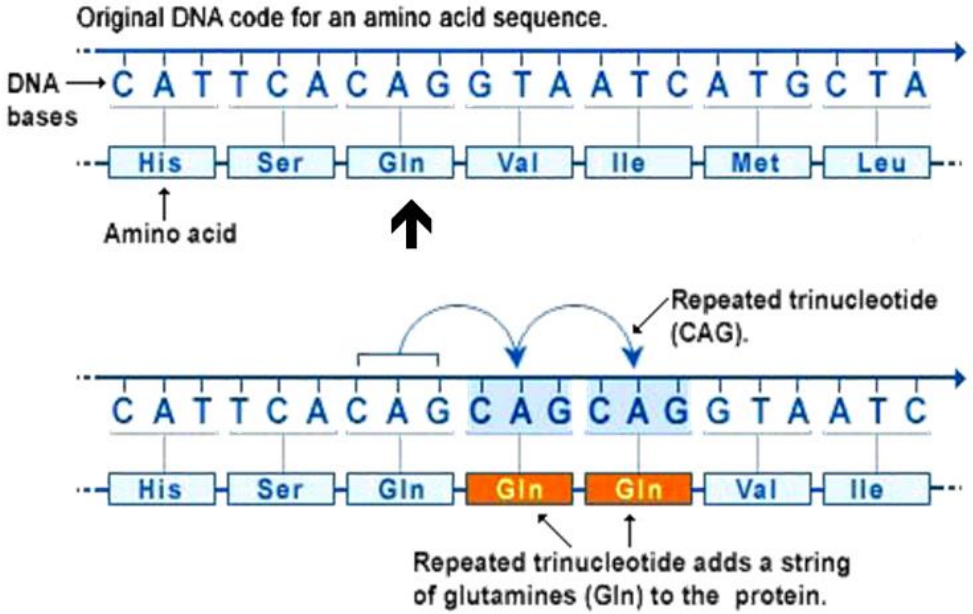
- **Variantes alélicas raras (< 1% población) o muy raras (<<0.1%)** → **un gran efecto**. Ej: gen causal de una enfermedad monogénica identificadas por ejemplo en estudios gen-candidato.
- **Variantes alélicas comunes en población** → **efecto muy pequeño**. Ej: genes de susceptibilidad en enfermedades comunes, identificados en por GWAS

La **variabilidad genética humana** se debe fundamentalmente a sustituciones de nucleótidos (**polimorfismos de un sólo nucleótido o SNPs**) y a las pérdidas y ganancias de DNA heredadas que causan **variaciones en el número de copias o CNVs** (*copy number variation*).



El cambio debe estar presente en al menos el 1% de la población

Expansion de tripletes repetitivos

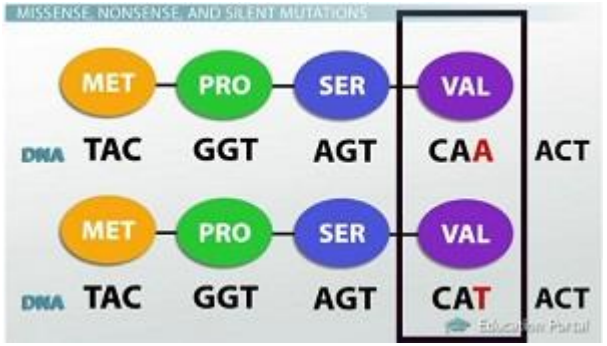


Expansión de 10 a 28 veces

Enfermedad de Huntington (Exón 1 – Cromosoma 4).

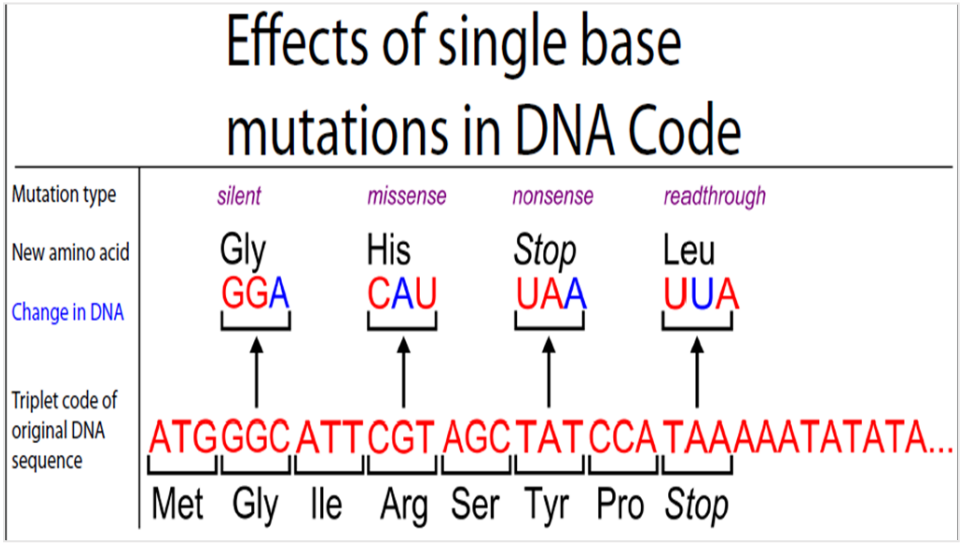
¿CÓMO AFECTAN LOS SNPs SI SE DAN EN LAS REGIONES CODIFICANTES?

Mutaciones silenciosas



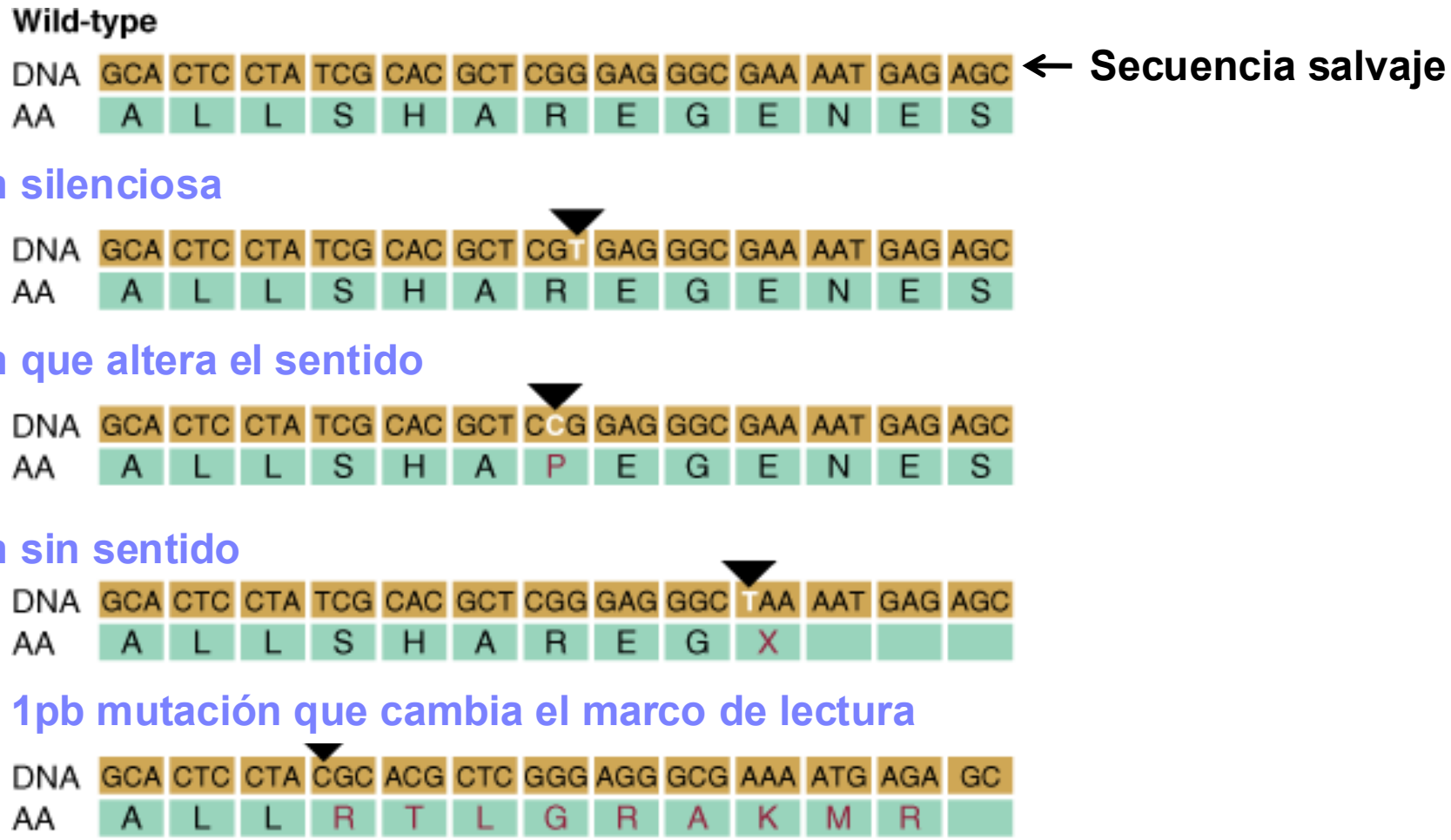
No se altera el producto génico

Mutaciones no silenciosas



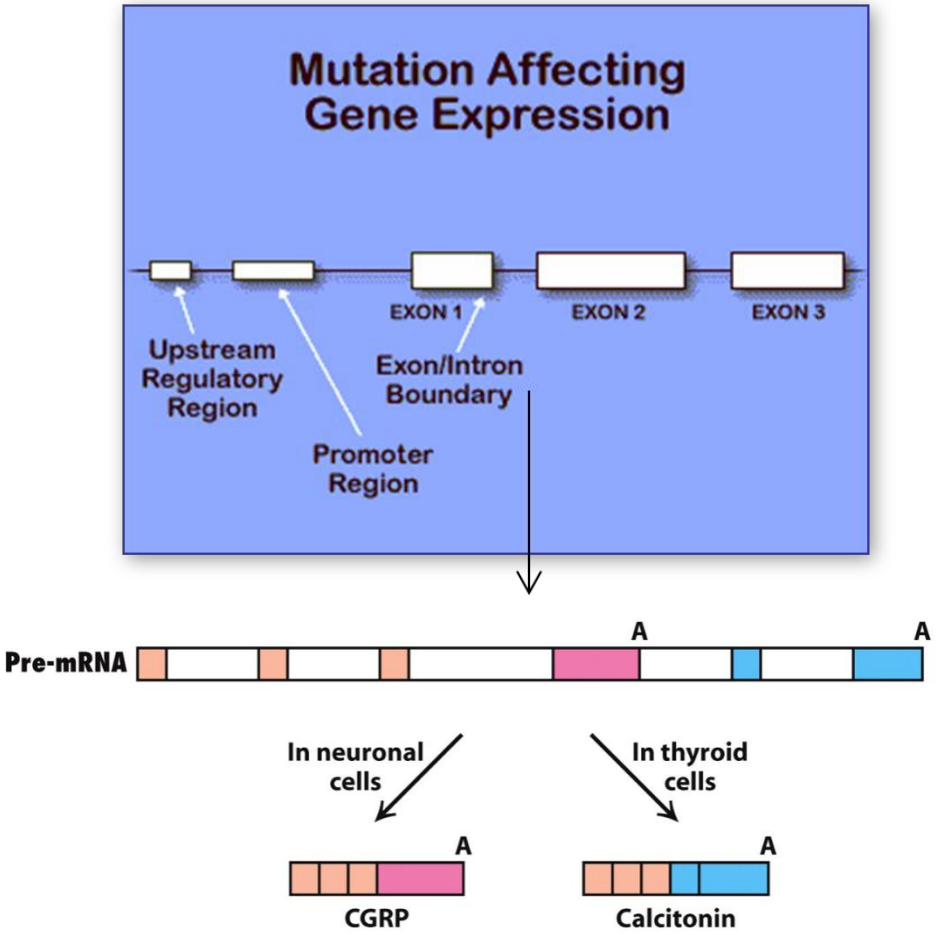
Alteraciones del producto génico

MUTACIONES PUNTUALES



Ejemplos de mutaciones puntuales en regiones codificantes de un gen. Se muestra la secuencia de la cadena codificante junto con la secuencia de aminoácidos que codifica y el efecto que producen sobre la secuencia de proteína.

¿CÓMO AFECTAN LOS SNPs SI SE DAN EN LAS REGIONES NO CODIFICANTES?



Nivel de expresión

- Zonas reguladoras promotoras → afecta a la expresión del gen.
- Zonas de *splicing* → afecta a la proteína.

Mutaciones en DNA intergénico

- *SNPs*. La mayoría de SNPs presentes en el genoma se localizan en el DNA intergénico y no son evidenciables en fenotipo.

ENFERMEDADES GENÉTICAS: Clasificación, características y patrón de herencia

1. *ANOMALÍA CROMOSÓMICA* — Numéricas; Estructurales
2. *DESORDENES MONOGÉNICOS* — Autosómicos; Ligados al sexo
3. *ENFERMEDADES MITOCONDRIALES* — Monogénicas de herencia no mendeliana
4. *ENFERMEDADES MULTIFACTORIALES*
5. *OTROS TIPOS ESPECÍFICOS*

1. ANOMALÍA CROMOSÓMICA (o Cromosomopatías)

NUMÉRICAS

Euploidias (genoma completo) y **aneuploidías** (un solo cromosoma)

En general, terminan como abortos espontáneos y no se reconocen clínicamente → la mayoría incompatibles con la vida.

Las más comunes (en individuos supervivientes):

- **Trisomía Cr 21 → Síndrome de Down**
- **Trisomía Cr 18 → Síndrome de Edwards**
- **Trisomía Cr 13 → Síndrome de Patau**

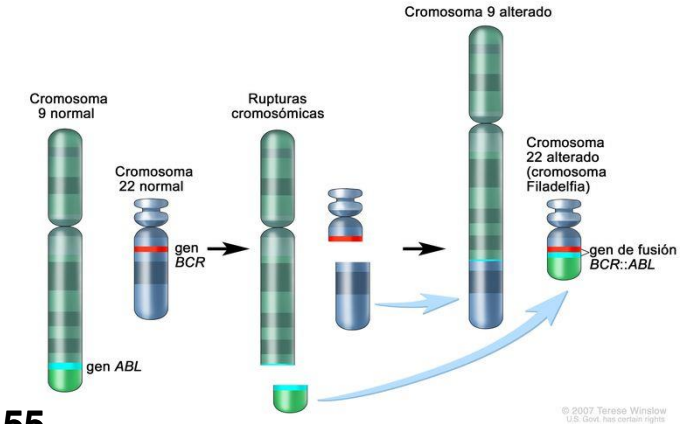
- **Monosomía Cr X → 45 X, Síndrome de Turner**
- **Triplodía en Cr sexuales:**
  - **→ XXY (Síndrome de Klinefelter)**
  - **→ XXX (Síndrome triple X)**
  - **→ Síndrome XYY**

ESTRUCTURALES

Tienen lugar cuando falta una parte de un cromosoma, cuando hay una parte de más o cuando una parte ha cambiado de lugar con otra. En última instancia, esto deriva en el exceso o la escasez de material genético, lo que causa algunas anomalías congénitas.

Las anomalías cromosómicas más comunes en supervivientes son:

- Enfermedad del "Cri du Chat" → deleción en 5p
- Cromosoma Filadelfia (Cr Ph1) → translocación t (9,22) (Leucemia mieloide crónica)



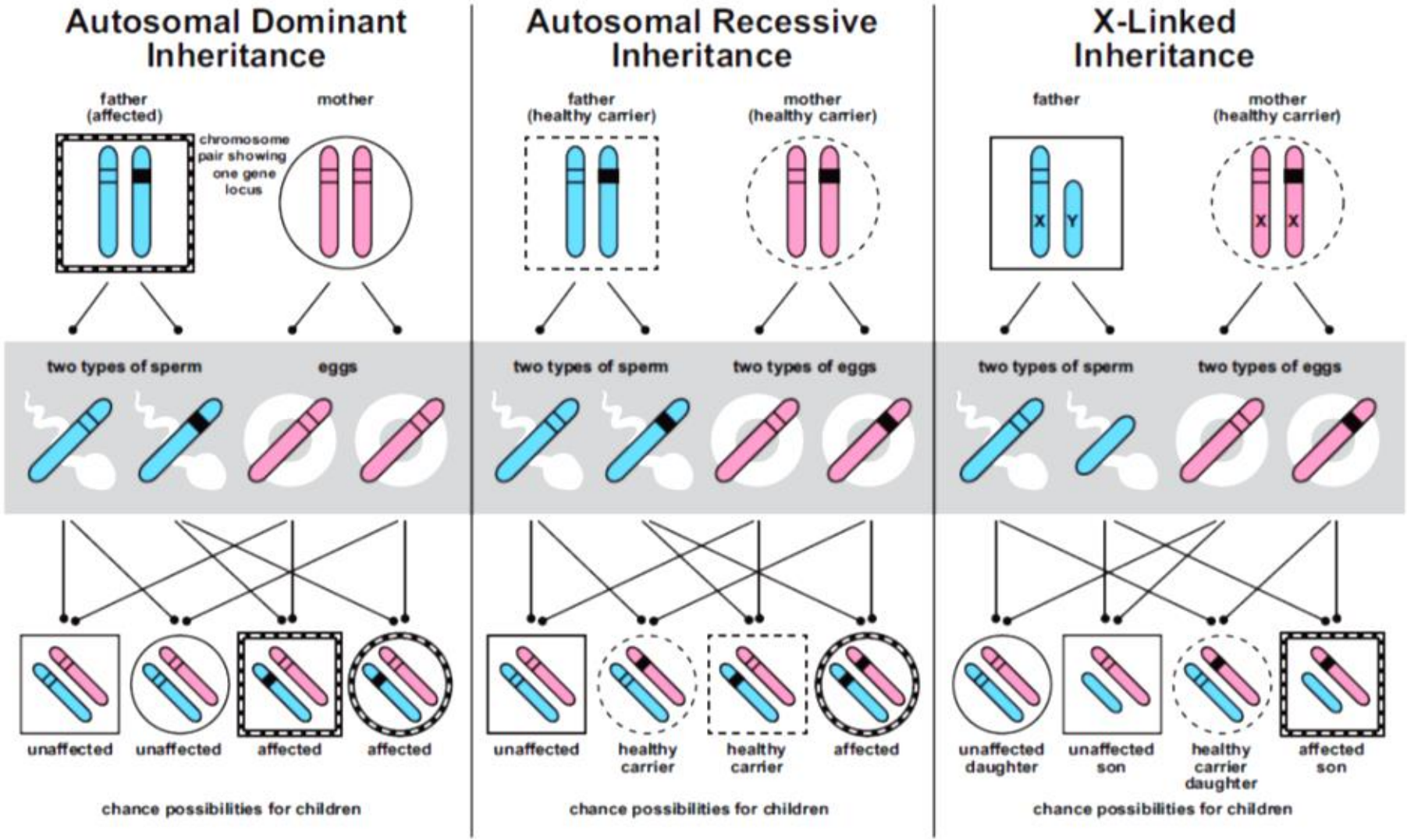
2. DESORDENES MONOGÉNICOS

- Con herencia Mendeliana
- Incluye enfermedades:
  - Autosómica Dominante (AD)
  - Autosómica Recesiva (AR)
  - Herencia ligada al sexo

Se conocen unas 10.000 enfermedades monogénicas

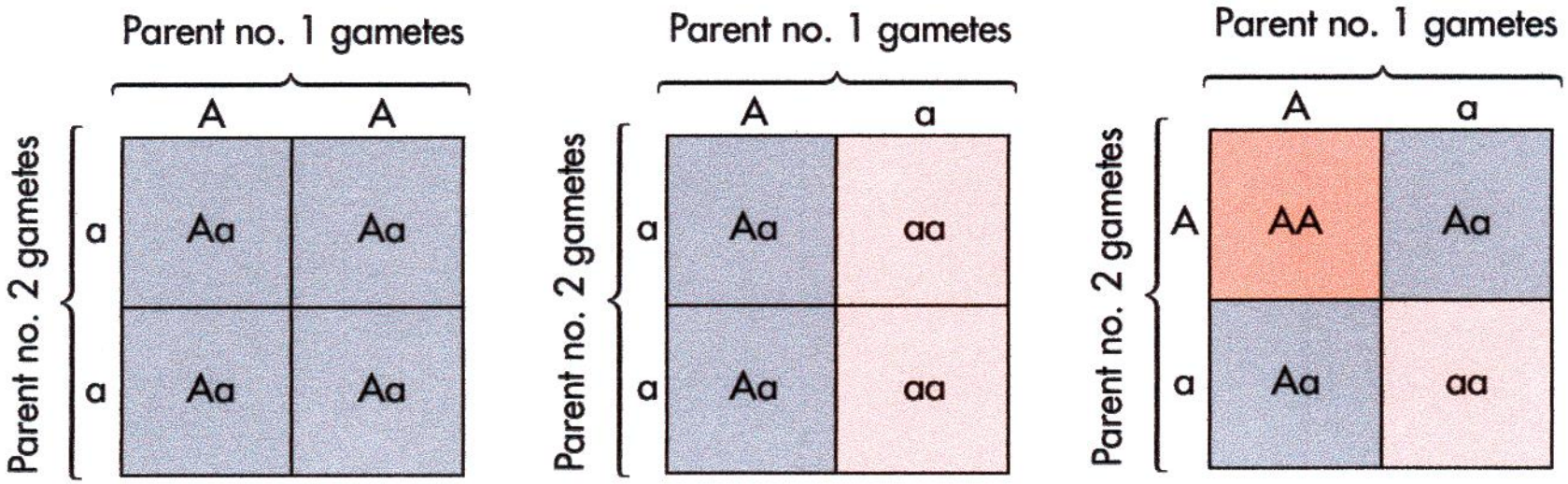
Selected Monogenic Disorders
Autosomal dominant disorders
Familial hyperlipidemia
Familial hypercholesterolemia
Huntington disease
Polycystic kidney disease
Spherocytosis
Marfan syndrome
Neurofibromatosis
Hereditary nonpolyposis colon cancer
Polyposis of the colon
Familial breast cancer
Willebrand disease
Hypertrophic obstructive cardiomyopathy (HOCM)
Myotonic dystrophy
Otosclerosis
Autosomal recessive disorders
Cystic fibrosis
Sickle-cell anemia
β-Thalassemia
α1-antitrypsin deficiency
Congenital adrenal hyperplasia
Phenylketonuria
Hemochromatosis
Tay-Sachs disease
X-linked disorders
Color blindness
Hemophilia A
Hemophilia B
Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency
Duchenne muscular dystrophy
Becker muscular dystrophy
Fragile X syndrome
X-linked ichthyosis

HERENCIA MENDELIANA



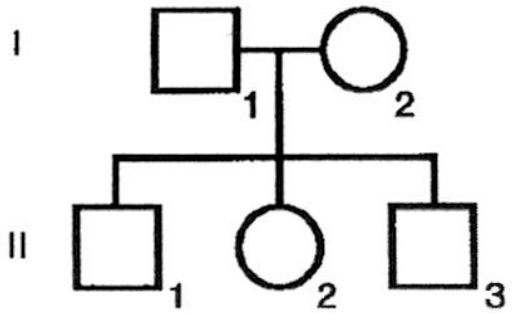
HERRAMIENTAS BÁSICAS APLICABLES AL ANÁLISIS DE LA TRANSMISIÓN DE LOS DESÓRDENES MONOGÉNICOS

1) **CUADRADOS DE PUNNET →** probabilidad de transmitir el alelo alterado a la descendencia

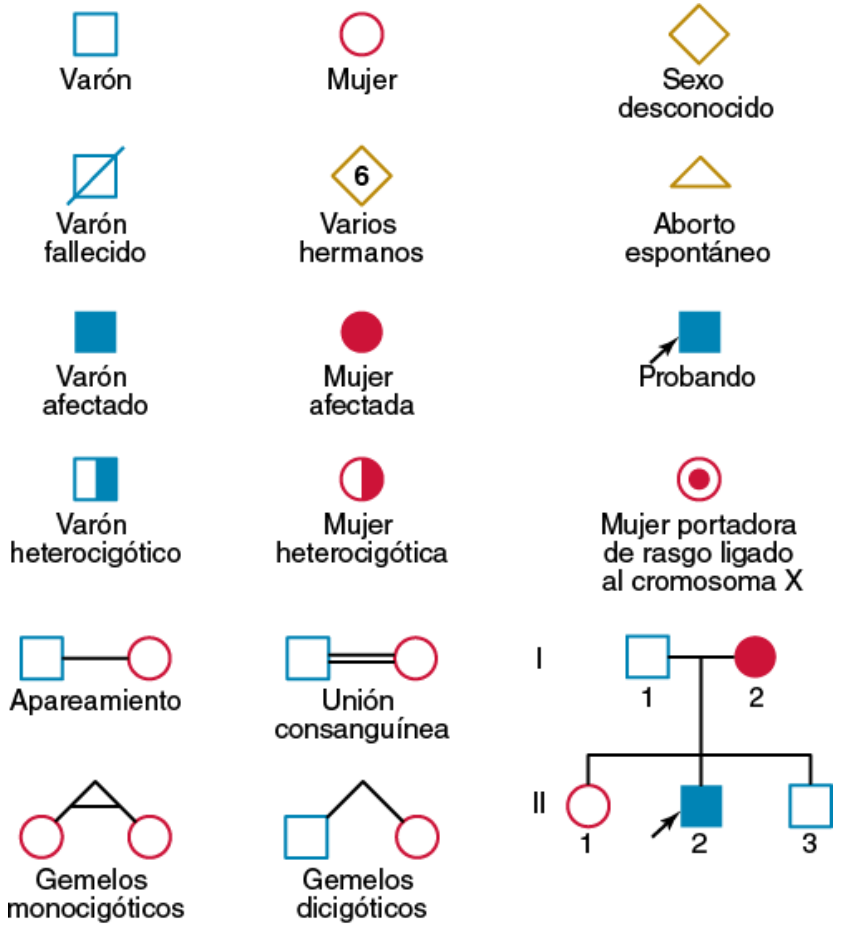


2) PEDIGREE (árbol familiar) ➜ transmisión del fenotipo en varias generaciones de una misma familia

SIMBOLOS CONVENCIONALES

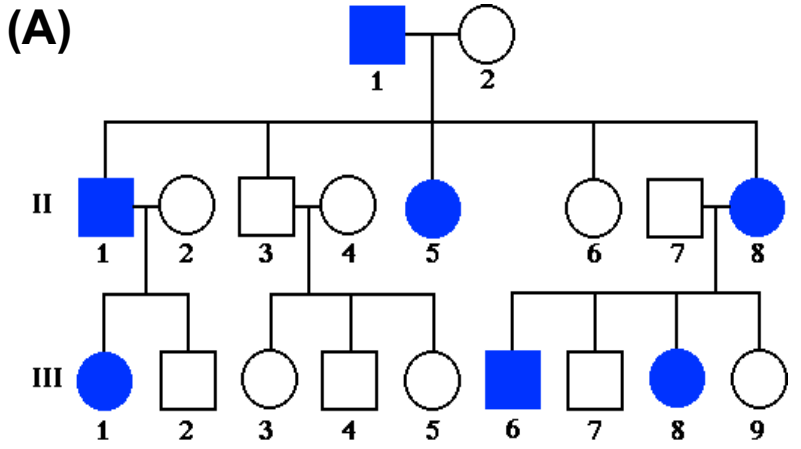


Pedigree

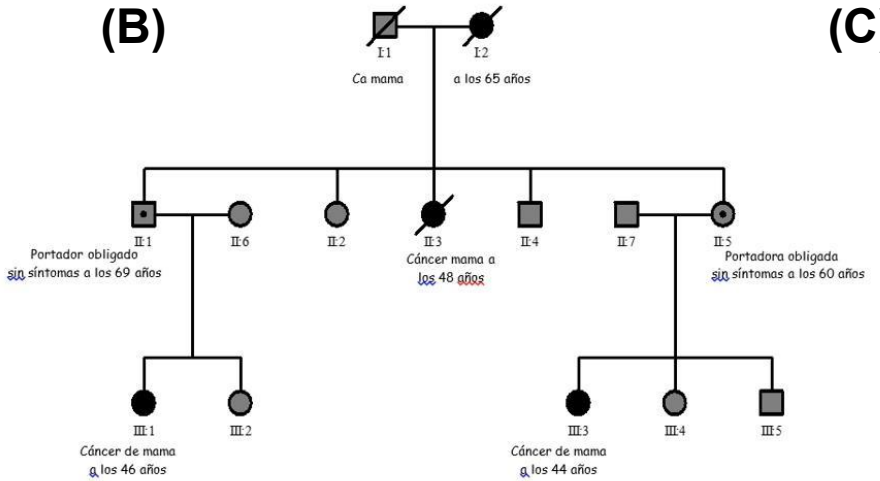


HERENCIA AUTOSÓMICA DOMINANTE (AD)

- El fenotipo se expresa en heterocigosis (Aa) y homocigosis (AA).
- Afecta por igual a hombres y mujeres.
- Patrón de herencia vertical (el fenotipo aparece en todas las generaciones y cada persona afectada tiene un progenitor que padece la enfermedad).
- Es frecuente que la enfermedad se manifieste en la edad adulta.
- Suele ser típica de enfermedades debidas a defectos en proteínas estructurales (colágeno, receptores de membrana) o genes reguladores.
- A menudo muestran penetrancia incompleta y expresividad variable.
- Suelen ser menos graves que los desórdenes AR.
- Es frecuente el caso de nuevas mutaciones.



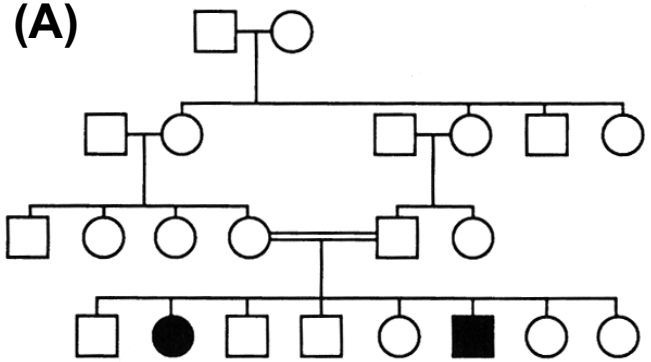
Pedigree 1. An idealized pedigree of a family with hypercholesterolemia, an autosomal dominant disease where the heterozygote has a reduced number of functional low density lipoprotein receptors.



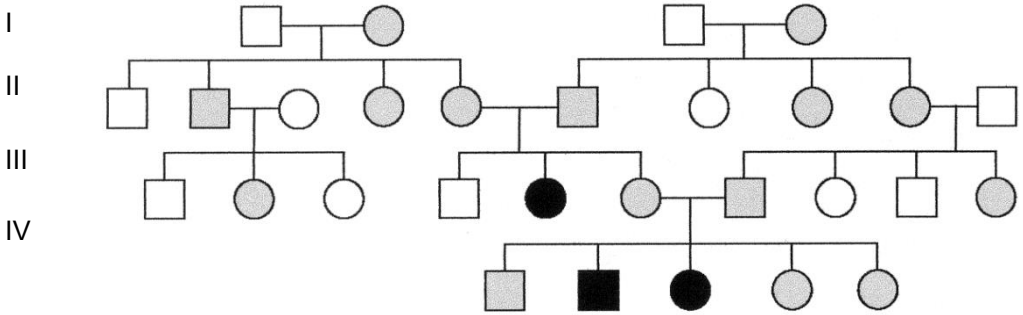
HERENCIA AUTOSÓMICA RECESIVA (AR)

- El fenotipo se expresa siempre en el homocigoto (aa) pero el heterocigoto (aA) es portador sano.
- Afecta por igual a hombres y mujeres.
- Muestra patrón de herencia horizontal en el pedigrí, y parece saltar generaciones (aparece p. ej. en hermanos, pero no en los padres).
- Es frecuente la consanguinidad en los progenitores del afectado.
- En general, la enfermedad aparece a edad temprana.
- Suelen ser patologías muy severas.
- Son característicos defectos en actividades enzimáticas (p. ej. errores congénitos del metabolismo).
- No son frecuente las nuevas mutaciones.

(A)

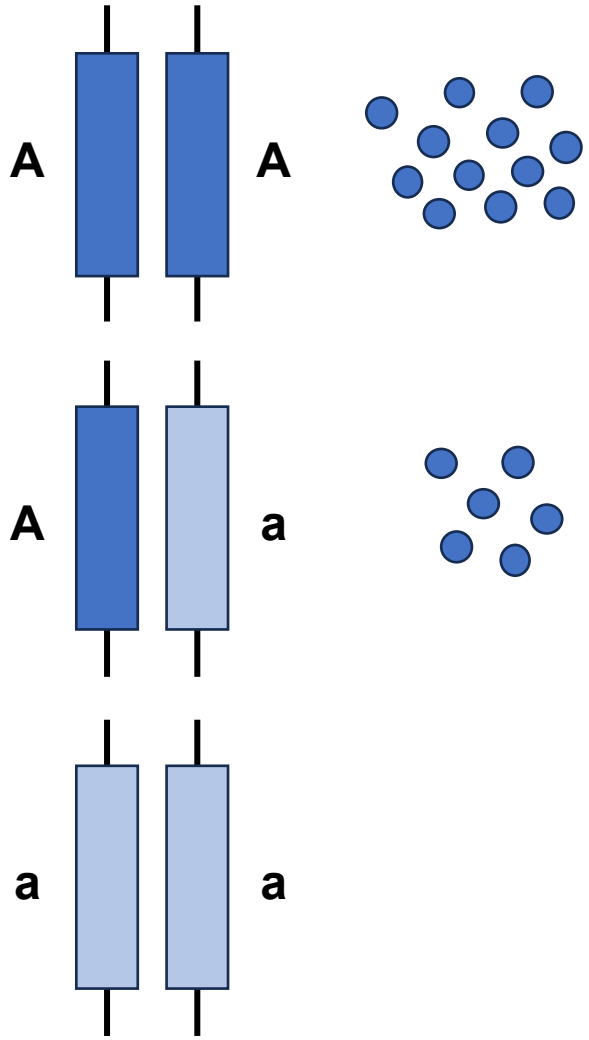


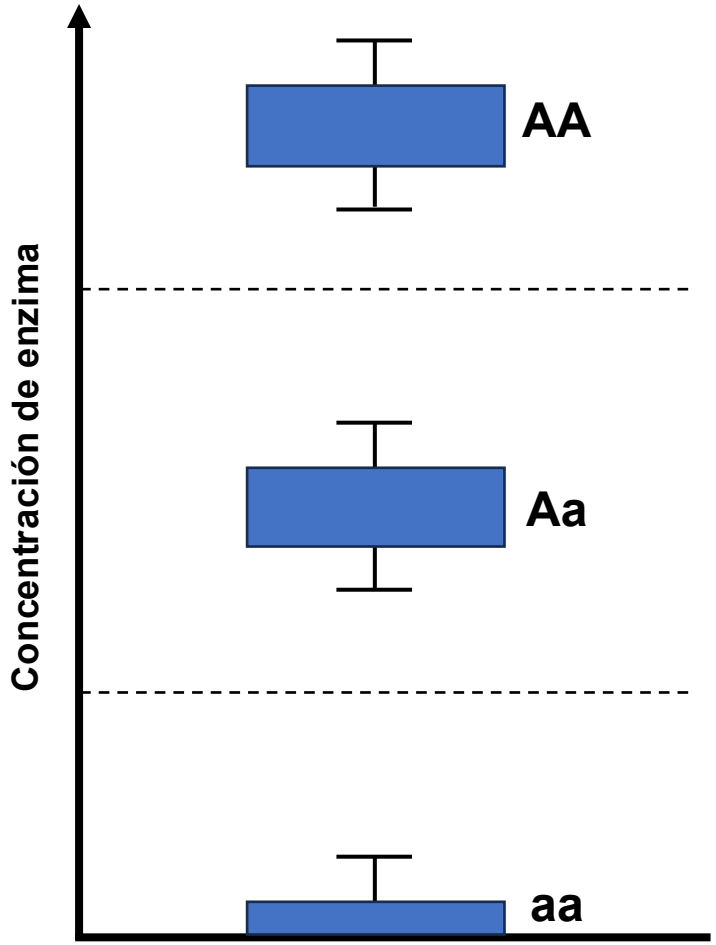
(B)



HERENCIA AUTOSÓMICA RECESIVA (AR)

Ejemplo de expresión fenotípica de una enfermedad AR →
alelo mutado codifica para enzima no funcional





Sujeto homocigoto para el alelo normal

Portador sano; sintetiza una cantidad aun suficiente del enzima

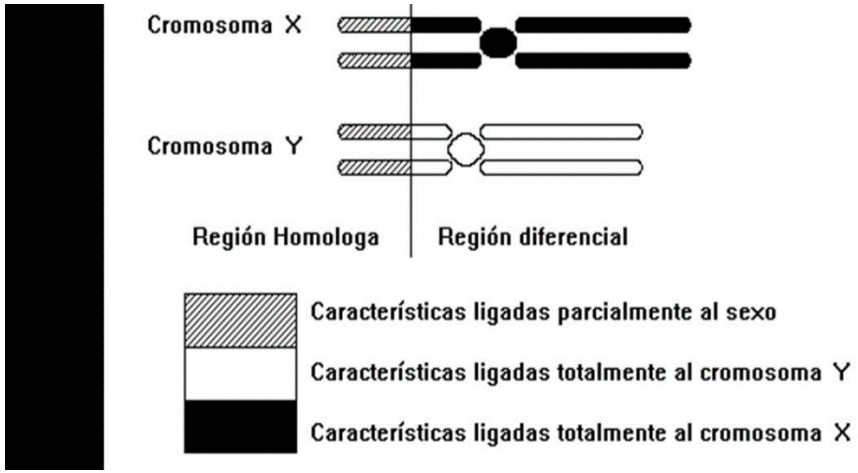
Sujeto enfermo; expresa fenotípicamente la deficiencia enzimática

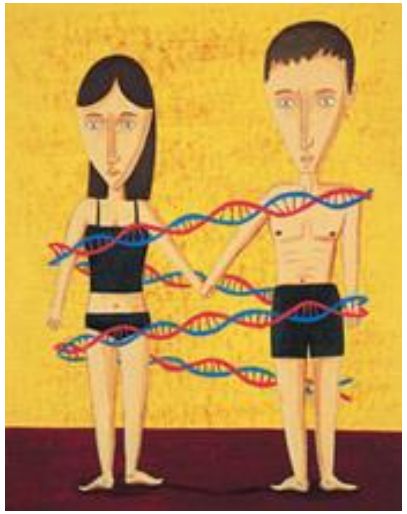
Ejemplos: Fenilcetonuria, Galactosemia, Glucogenosis, anemia falciforme, hemocromatosis, fibrosis quistica, talasemia…

HERENCIA LIGADA AL SEXO

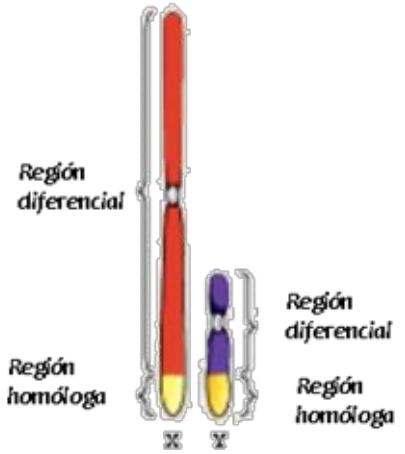
Incluye:

- Genes localizados en Cr Y → siempre carácter dominante.
- Genes localizados en Cr X → dominante o recesiva.



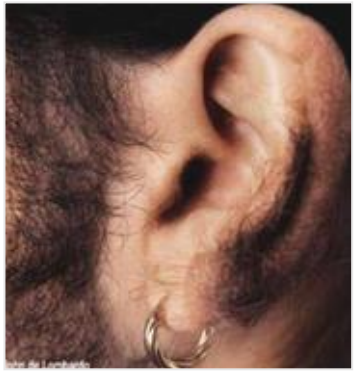


La mayoría de los genes de la zona diferencial del cromosoma Y son genes necesarios para caracteres o función sexual masculina (p. ej. gen SRY, que contribuye a que las gónadas indiferenciadas del embrión desarrollen testículos). No son sin embargo esenciales a la supervivencia/viabilidad del sujeto (la prueba es que las mujeres viven sin ellos).



ENFERMEDADES LIGADAS AL Cr Y

Existen muy pocas ***enfermedades ligadas a Cr Y*** → un ejemplo es la hipertricosis, o síndrome del borde de la oreja peluda → muy frecuente en aborígenes australianos y en la India – un 16% población adulta-

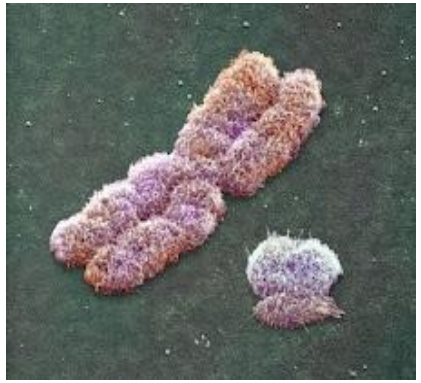


Hipertricosis
(borde de oreja peluda)

ENFERMEDADES MONOGÉNICAS ASOCIADAS AL Cr X

Presentan patrón de herencia dominante o recesiva en función del carácter del alelo alterado (dominante o recesivo) y del sexo del sujeto:

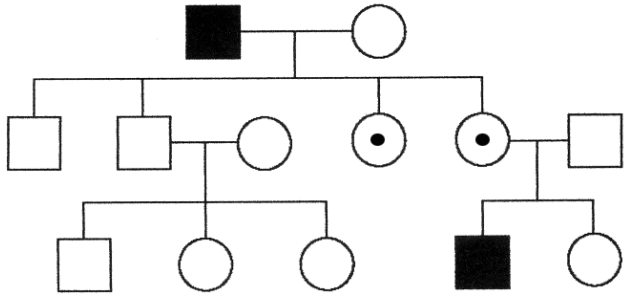
- En el hombre, y dada la hemicigosis para el Cr X –una sola copia-, sea cual sea el carácter del alelo el fenotipo clínico se manifiesta siempre (dominante).
- En la mujer podemos encontrar ambos tipos de herencia en función del carácter de expresión del alelo → no obstante, las más comunes son las de carácter recesivo.



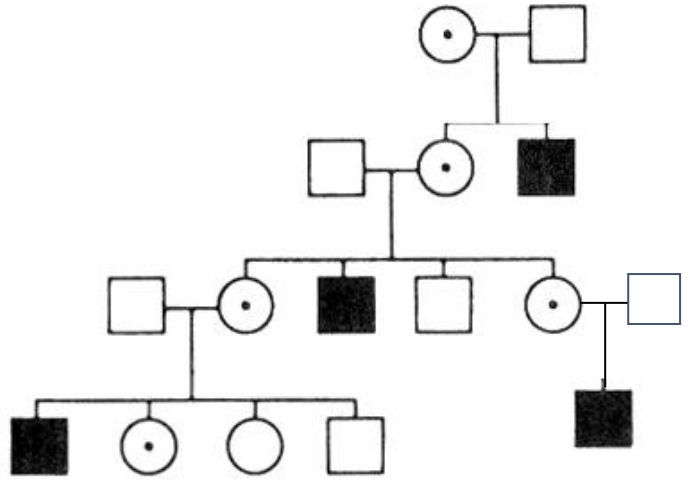
HERENCIA RECESIVA LIGADA A Cr X

• El gen mutado se localiza en el cromosoma X
• La enfermedad siempre afecta al hombre (hemicigosis X)
• Son necesarias 2 copias del gen alterado para que la mujer presente la enfermedad; muy frecuentemente la mujer es solo portadora sana
• Por inactivación desigual del cromosoma X, algunas mujeres portadoras pueden presentar síntomas
• El hombre transmite el gen alterado a todas sus hijas, pero no existe transmisión de padre a hijo varón
• La mujer transmite el alelo alterado tanto a hijas como a hijos
• Puede transmitirse por varias generaciones a través de madres-hijas portadoras, hasta que aparece la enfermedad
• Algunos autores la señalan patrón de transmisión → herencia oblicua

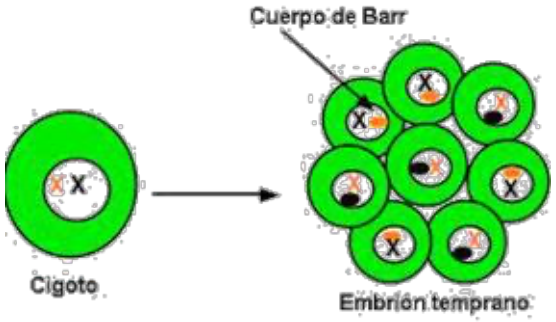
A) Padre afectado, madre sana

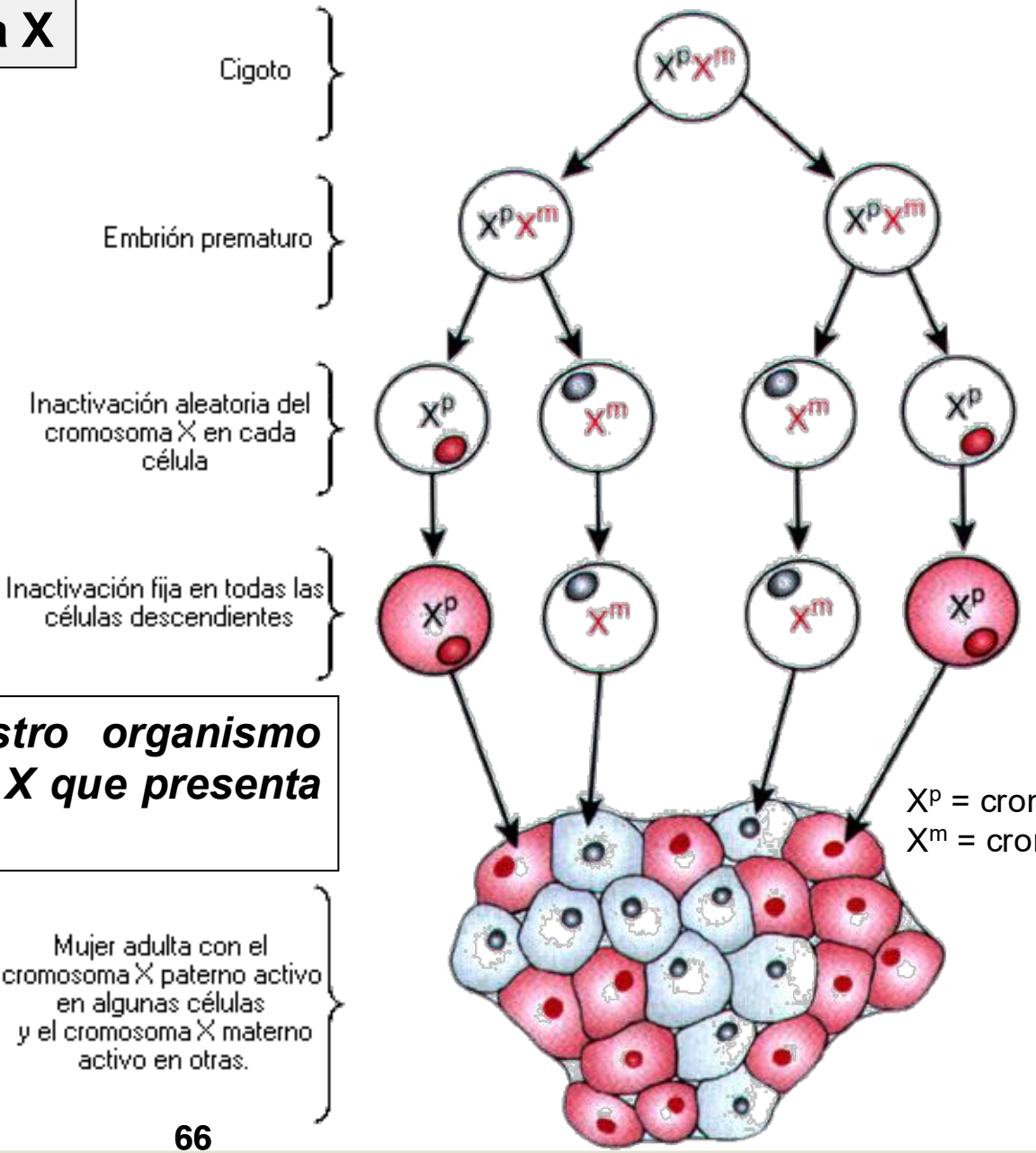


B) Padre sano, madre portadora



INACTIVACIÓN aleatoria del cromosoma X



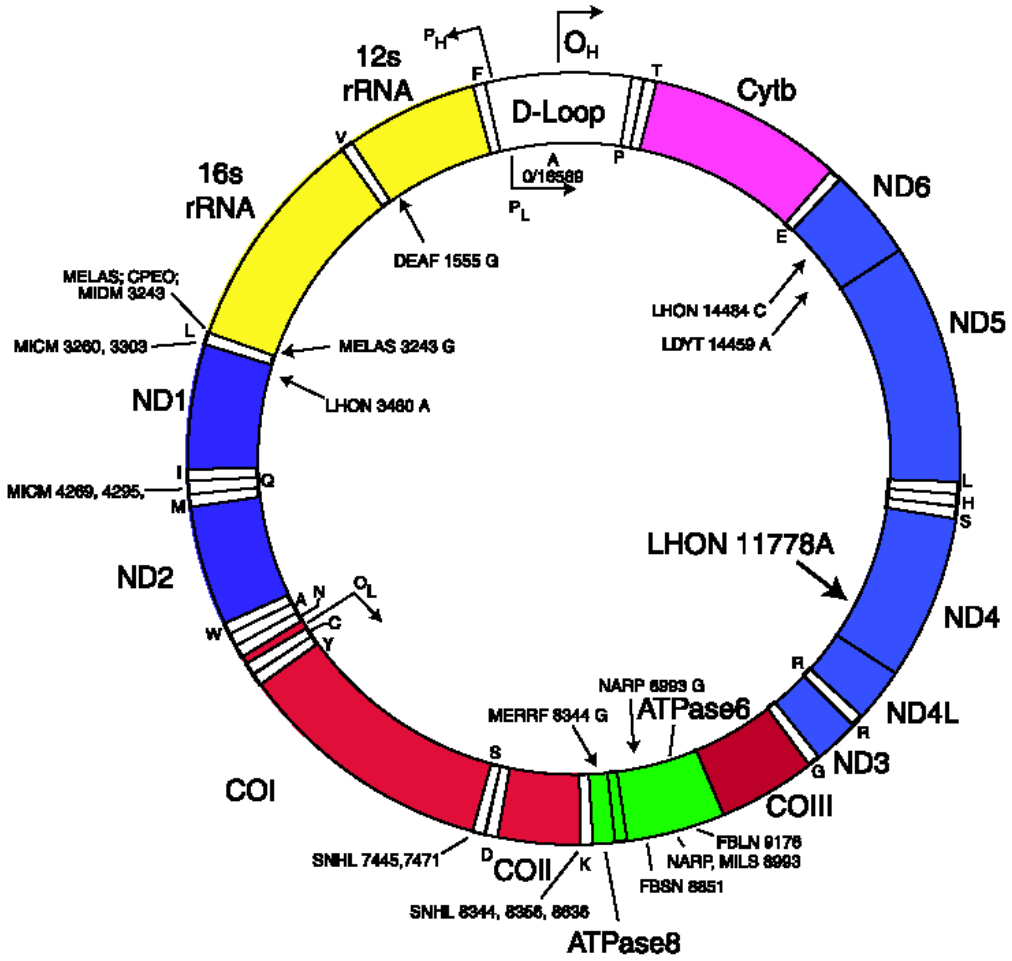


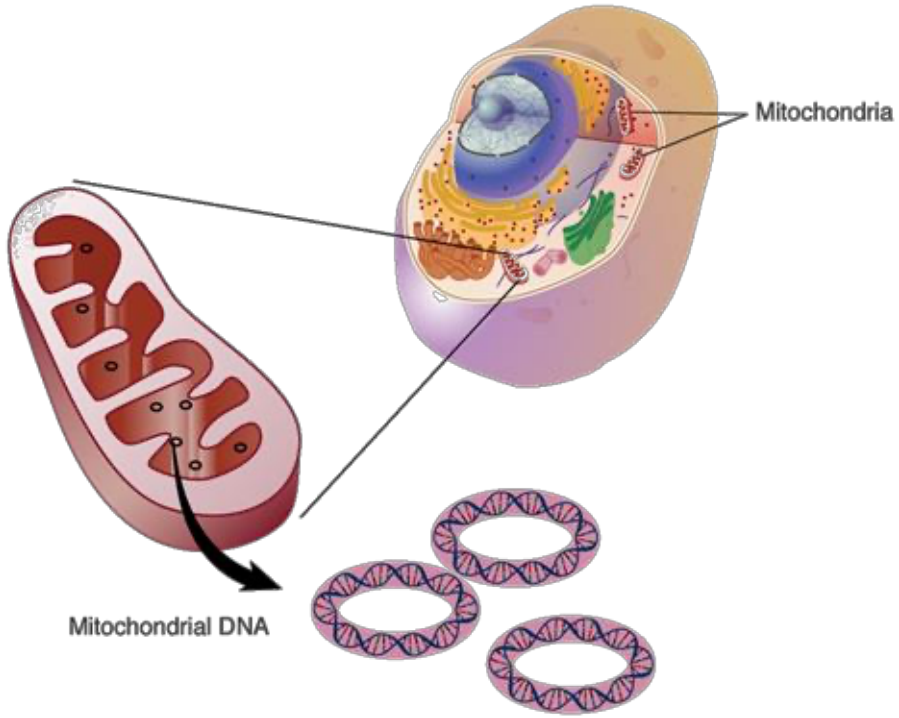
Mecanismo por el que nuestro organismo compensa el "exceso" en Crs X que presenta la mujer frente al hombre

Variabilidad en el fenotipo clínico

3. ENFERMEDADES MITOCONDRIALES

Desórdenes Monogénicos de herencia no mendeliana

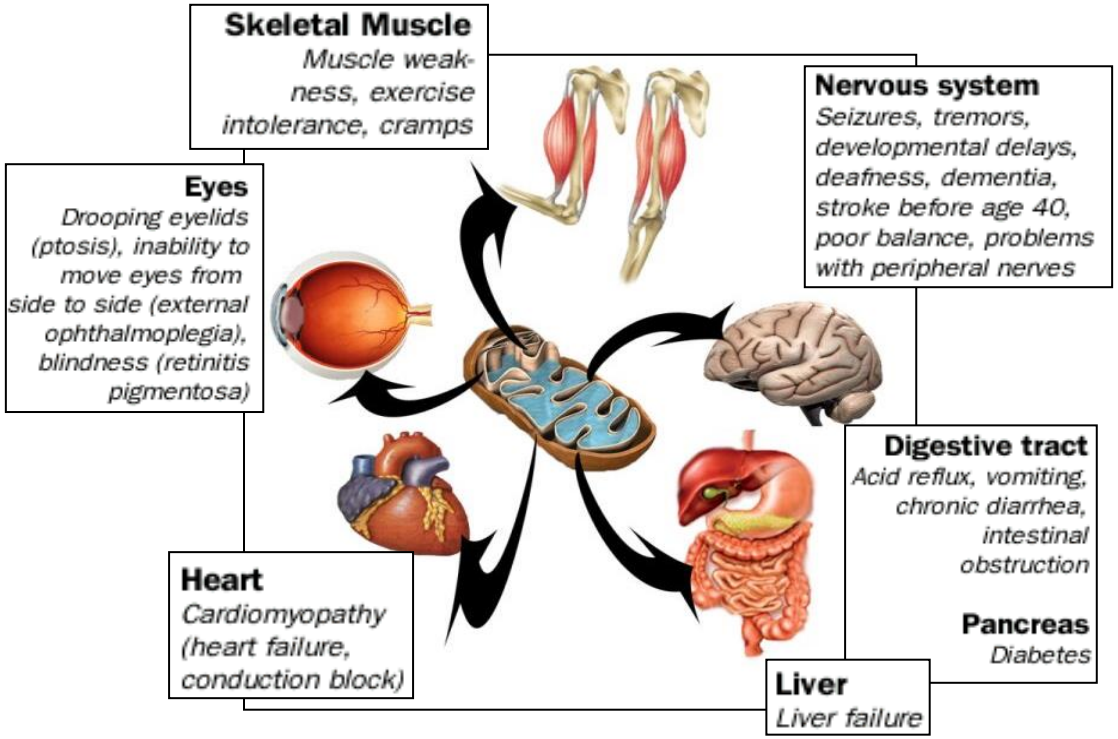


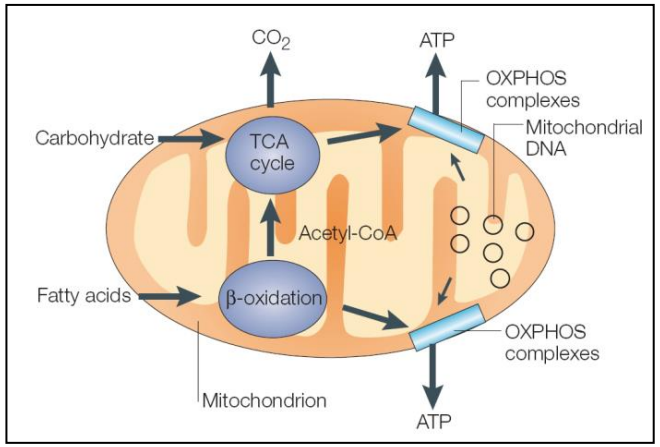


Contiene 37 genes:

- 2 rRNA
- 22 tRNA
- 13 polipéptidos

Las alteraciones mitocondriales pueden afectar a un único órgano (como p. ej. el ojo, en la neuropatía óptica de Leber), pero en general se presentan como enfermedades progresivas multisistémicas, que **afectan a tejidos con alta demanda energética.**



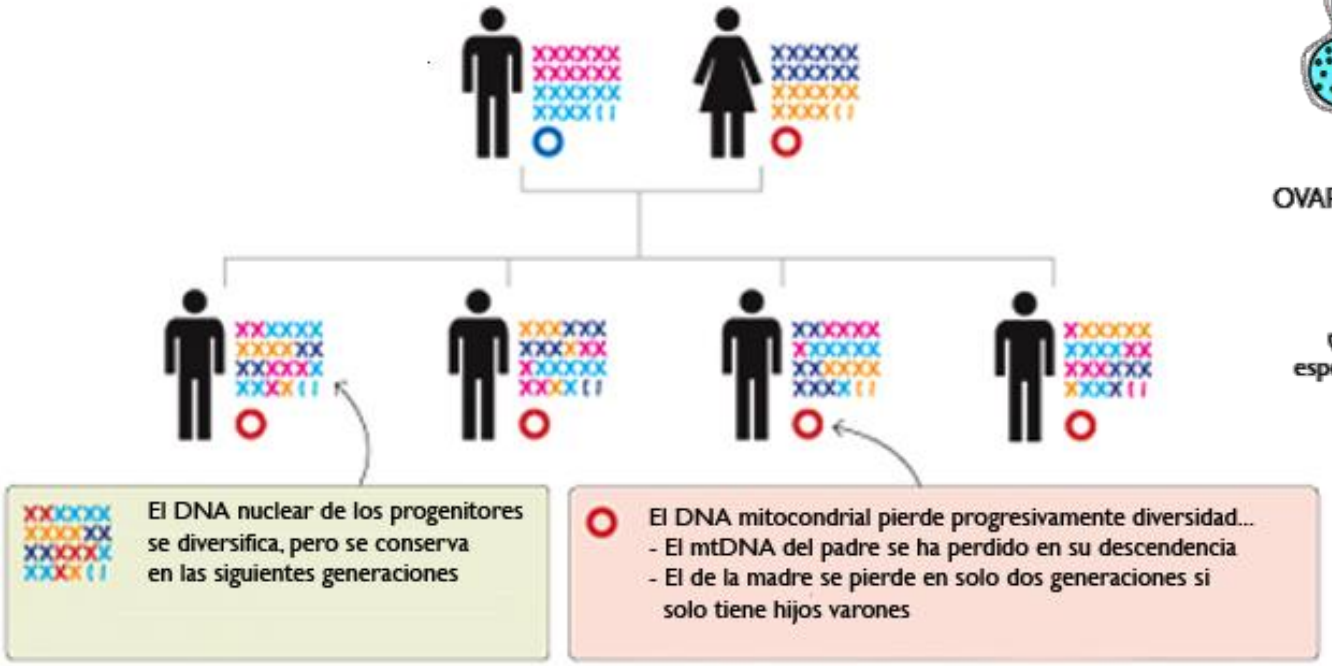


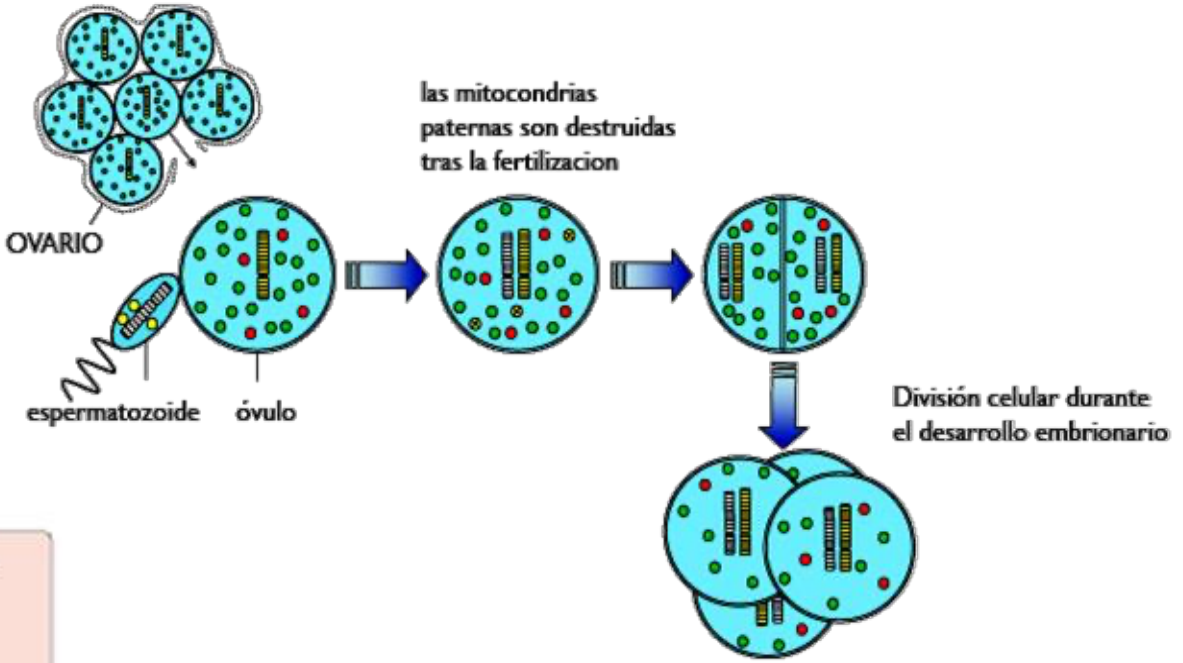
Mitochondrial Disorders

Disorder	Description
Chronic progressive external ophthalmoplegia	Progressive paralysis of the extraocular muscles usually preceded by bilateral, symmetrical, progressive ptosis that begins months to years earlier
Kearns-Sayre syndrome	A multisystem variant of chronic progressive external ophthalmoplegia that also includes heart block, retinitis pigmentosa, and CNS degeneration
Leber's hereditary optic neuropathy	Variable but often devastating bilateral visual loss that often occurs in adolescents and that is due to a point mutation in mitochondrial DNA
MERRF syndrome	*M*yoclonic *e*pilepsy, *r*agged *r*ed *f*ibers, dementia, ataxia, and myopathy
MELAS syndrome	*M*itochondrial *e*ncephalomyopathy, *l*actic *a*cidosis, and *s*trokelike episodes
Pearson's syndrome	Sideroblastic anemia, pancreatic insufficiency, and progressive liver disease that begins in the 1st few months of life and is frequently fatal in infants

El mtDNA se caracteriza por:

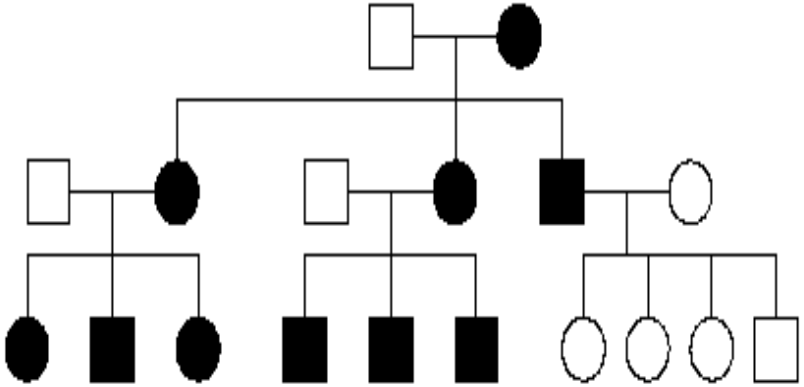
- **Herencia por línea materna:** el espermatozoide presenta muy pocas mitocondrias.
- **Poliplasmia (= Poliploidía):** elevado número de copias → entre 2-10 copias de mtDNA por mitocondria (Heteroplasmia), y entre 1000 y 100000 mitocondrias por célula.
- **Segregación mitótica aleatoria:** con cada división celular, las mitocondrias se reparten al azar entre las células hijas.
- **Alta tasa de mutación espontánea:** el DNA no está protegido y tiene una replicación muy activa.

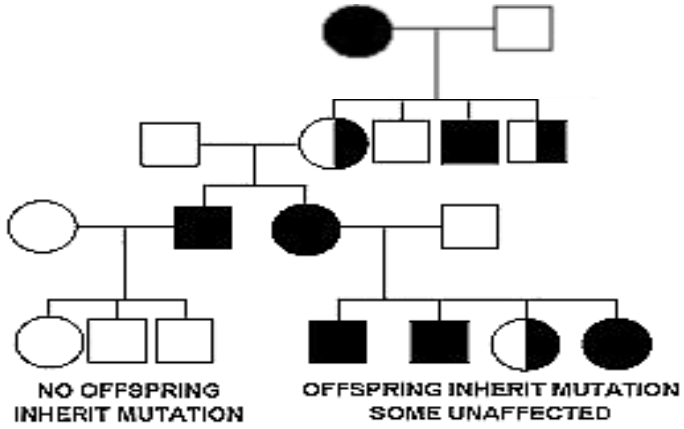




CARACTERISTICAS DE LA HERENCIA MITOCONDRIAL

- El gen alterado se localiza en el cromosoma mitocondrial
- Se transmite exclusivamente por línea materna, con patrón de herencia vertical **no Mendeliano**
- La madre portadora transmite el gen alterado a toda su descendencia (hijos e hijas)
- El varón afectado no la transmite nunca
- La heteroplasmia y la segregación mitótica del cromosoma alterado complican el análisis del pedigree y la expresión clínica de la enfermedad (más o menos grave)
- Las enfermedades mitocondriales muestran heterogeneidad fenotípica y expresividad variable
- Es frecuente la aparición de nuevas mutaciones
- Enfermedades neurológicas y neuromusculares

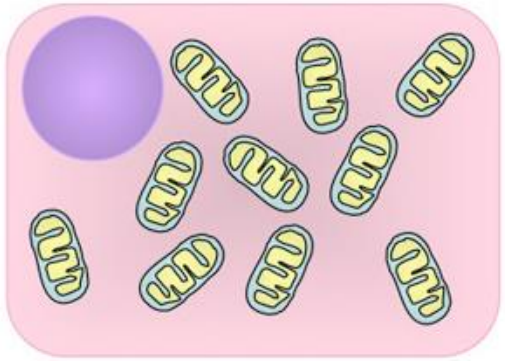




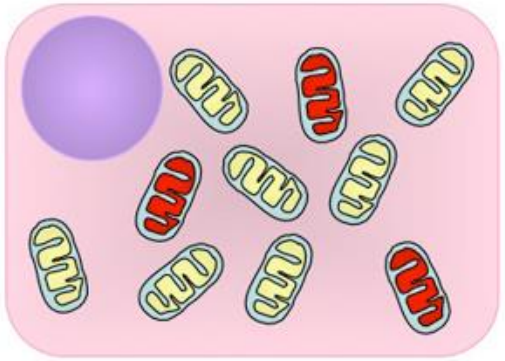
UMBRAL NECESARIO PARA QUE SE MANIFIESTE LA ENFERMEDAD

- En condiciones normales mtDNA es HOMOPLASMICO
- Si hay muchas mutaciones es HETEROPLASMICO

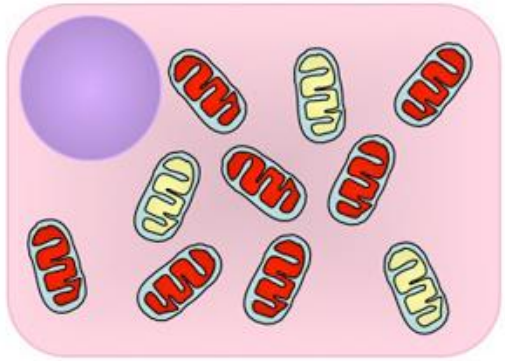
Homoplasmia un solo tipo de mtDNA



Heteroplasmia dos o mas tipos de mtDNA



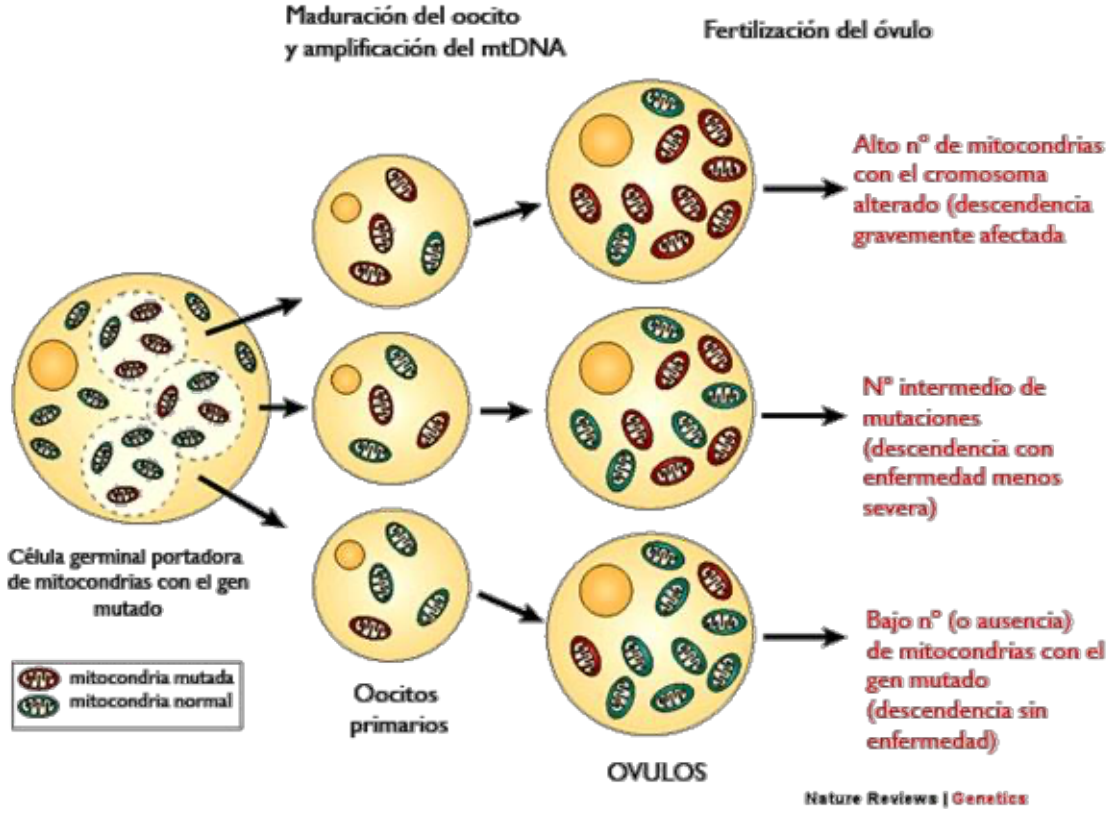
30% mutación: no enfermedad



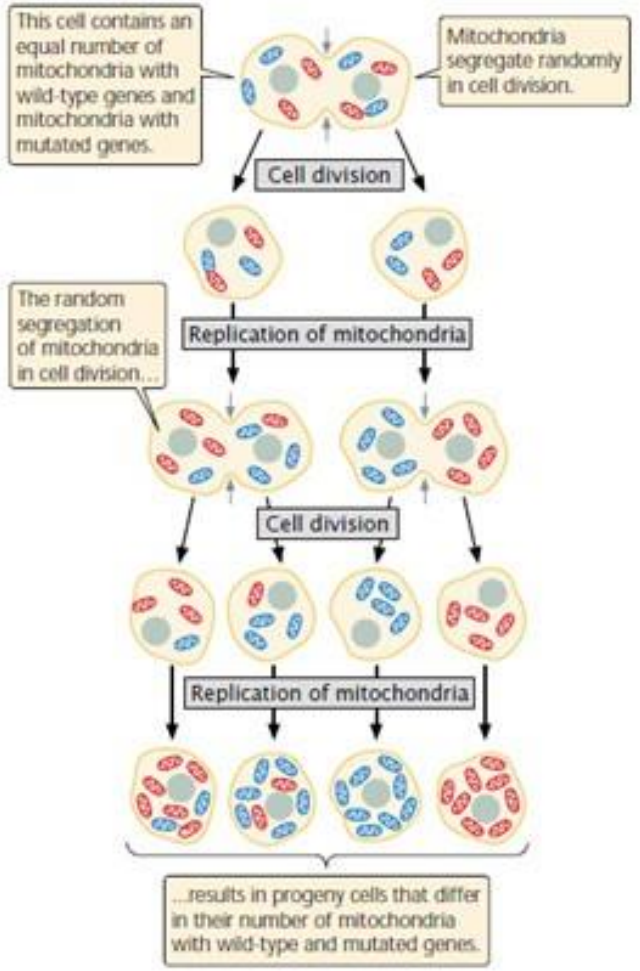
70% mutación: enfermedad

Mutaciones en el mtDNA de células en

Líneas germinales (Ej. Oocito): Expresividad variable en la descendencia.



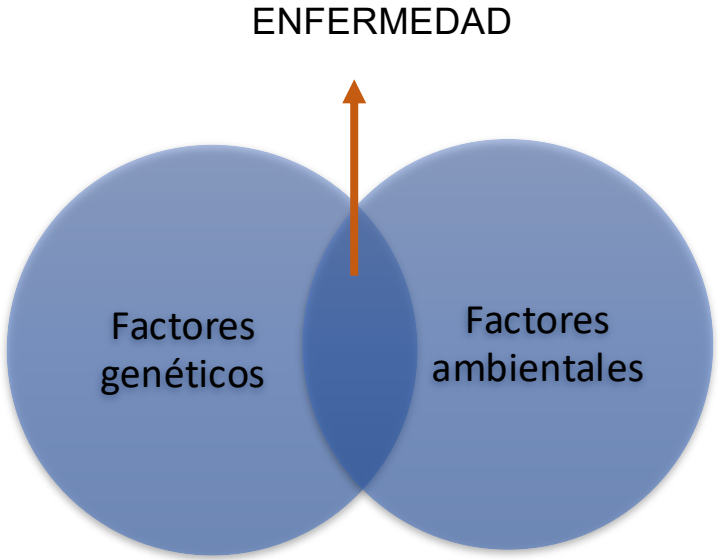
Células somáticas: mutaciones *de novo* se acumulan con la edad. La segregación aleatoria de las mitocondrias en la mitosis resultas en células hijas con distinta proporción de mitocondrias mutadas y no mutadas → mosaicismo somático.



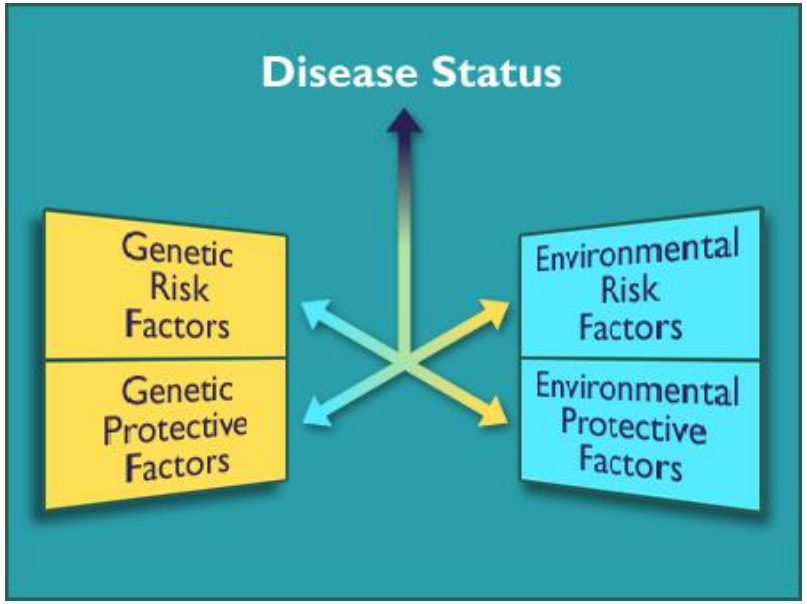
4. ENFERMEDADES MULTIFACTORIALES

Enfermedades POLIGÉNICAS o de TRAZO COMPLEJO (""common diseases")

- Defectos genéticos en uno o diversos genes.
- No muestran patrones de herencia específicos.
- Fuerte influencia de factores no genéticos (ambientales, estilo de vida…).

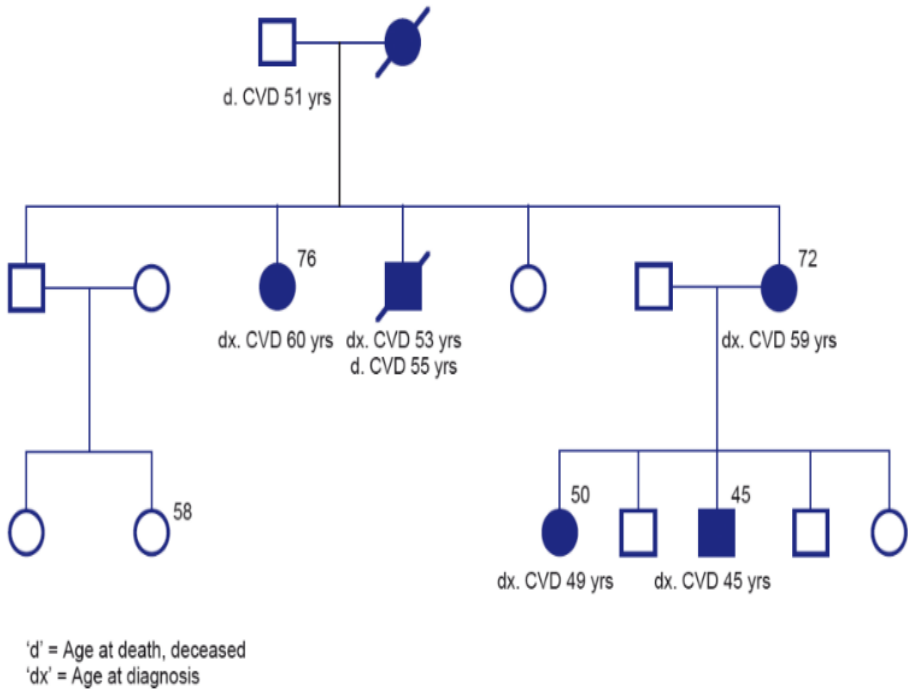


- asthma
- autoimmune diseases such as multiple sclerosis
- cancers
- ciliopathies
- cleft palate
- diabetes
- heart disease
- hypertension
- inflammatory bowel disease
- intellectual disability
- mood disorder
- obesity
- refractive error
- infertility



CARACTERISTICAS DE LA HERENCIA MULTIFACTORIAL

- El factor genético confiere **"susceptibilidad"** a la enfermedad
- A menudo están implicados múltiples genes (**poligénica**), cuya contribución individual es pequeña y variable, pero con efecto aditivo
- El nº de factores no genéticos necesarios, y su impacto en la aparición del fenotipo clínico y su severidad, varía en función de la condición y del individuo considerados
- Este tipo de herencia no presenta patrón distintivo en el árbol familiar, aunque la enfermedad aparece de forma recurrente en miembros de una misma familia
- El pedigrí es semejante al de una enfermedad de herencia AD con penetrancia incompleta



Aparición de la enfermedad cardiovascular en una misma familia

PREDISPOSICIÓN GENÉTICA

Los factores ambientales juegan un papel esencial → desencadenantes

Los factores ambientales son a menudo "modificables" → papel en prevención

El peso relativo del factor genético depende de la enfermedad considerada

Estudios GWAS (*Genome-wide association studies*):

Estudios a escala genómica de utilidad para la identificación de genes de predisposición a diversas enfermedades multifactoriales.

5. OTRAS FORMAS DE ENFERMEDAD GENÉTICA

- **ENFERMEDADES CONGÉNITAS INDUCIDAS POR FACTORES AMBIENTALES** (teratógenos)

- **MUTACIONES *de novo*:**

  - **Células germinales**

  Formación de los gametos (algunas monogénicas AD severas aparecen por primera vez así en una familia) y será hereditaria.

  - **Células embrionarias**

  Mutación en cualquier momento de la vida post-cigoto → Mosaicismo.

  - **Células somáticas diferenciadas (organismo adulto)**

  La mayoría no se detectan y no son hereditarias.
  Otras activan la proliferación celular.

  ↓

  NEOPLASIAS, TUMORES

Known Teratogens

DRUGS
- Alcohol
- Cocaine
- Phenytoin
- Retinoic acid
- Thalidomide
- Warfarin

CHEMICALS
- Methylmercury

INFECTIONS
- Cytomegalovirus
- Epstein-Barr virus
- Herpes simplex virus
- Human immunodeficiency virus
- Rubella
- Toxoplasmosis
- Varicella

MATERNAL PROCESSES
- Diabetes mellitus
- Hypertension
- Phenylketonuria

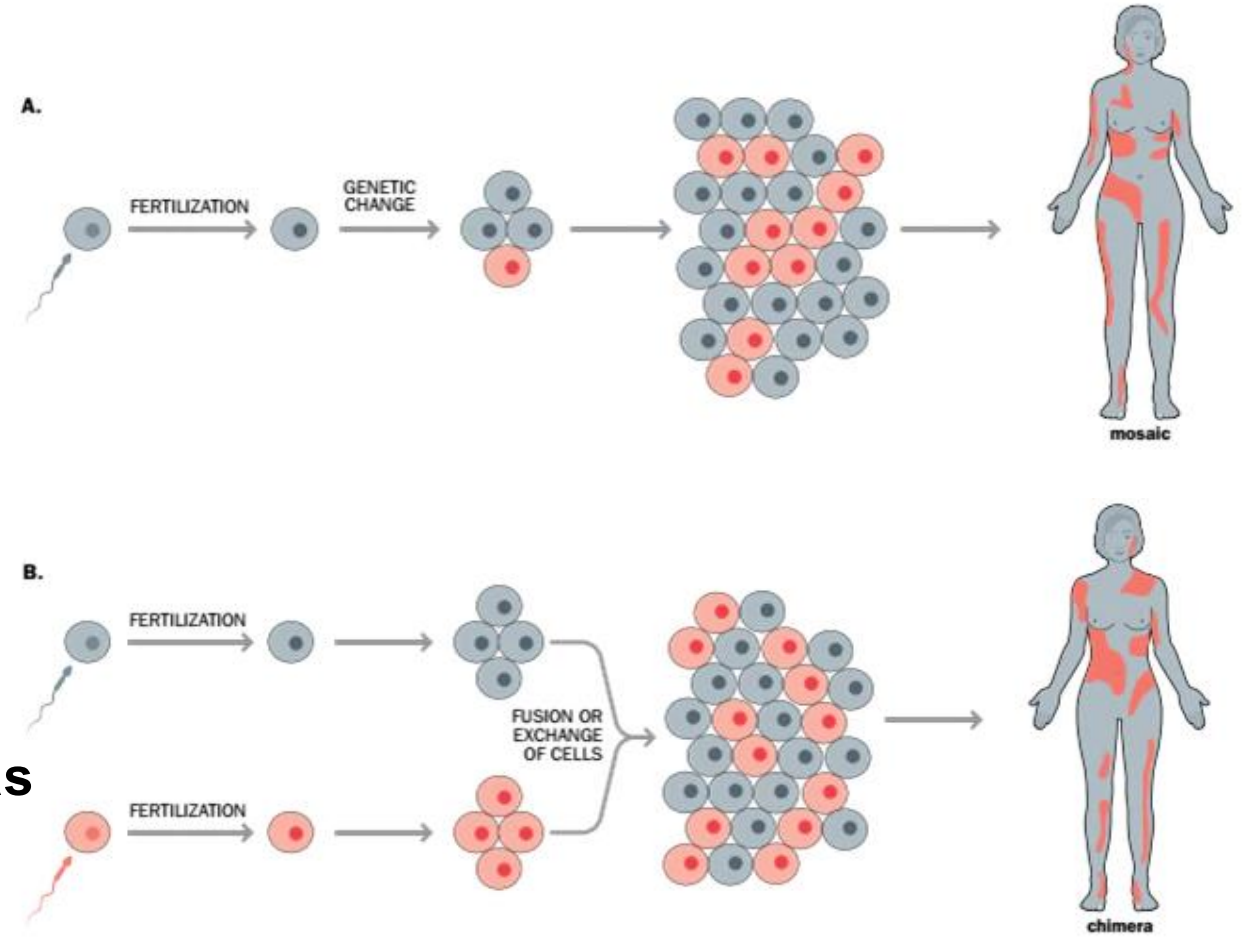
Un agente teratogénico es una sustancia, agente físico u organismo capaz de provocar un defecto congénito durante la gestación del feto. 7-10 % de anomalías congénitas son causadas por agentes teratógenos.

Si ese produce en células somáticas diferenciadas (adultas) dan lugar a tumores y no se heredan.

MOSAICISMO

Un individuo tiene dos o más poblaciones de células que difieren en su composición genética

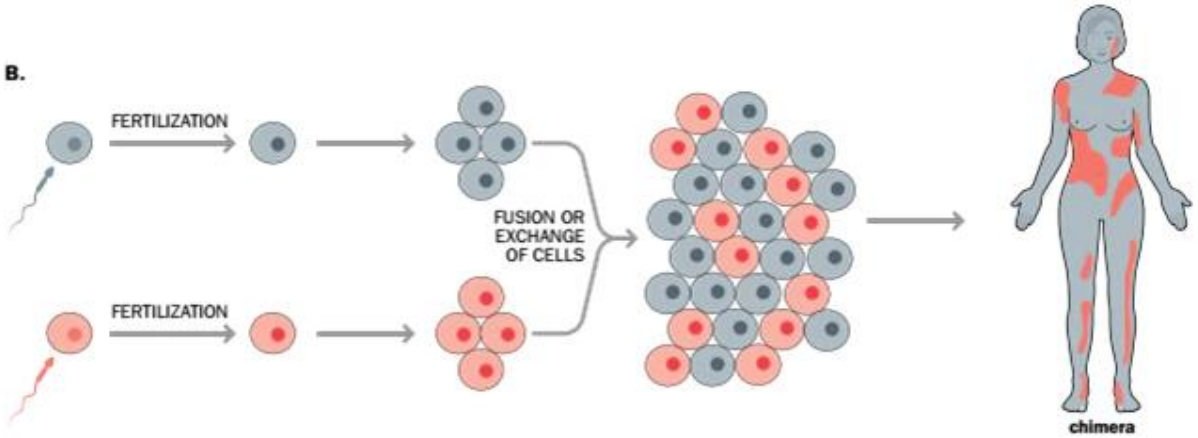
- Una mutación *de novo*
- Se produce en una célula embrionaria
- El sujeto posee líneas celulares diversas



Mosaicismo ≠ Quimeras

Para los curiosos…

Mosaicismo ≠ Quimeras



Pero… ¿hay casos en humanos?

BBC NEWS MUNDO

Noticias América Latina Internacional Hay Festival Economía Ciencia Salud

Centroamérica Cuenta

¿Puede una persona tener dos tipos de ADN? Los extraños casos de las quimeras humanas

Redacción
BBC Mundo

11 mayo 2017

2002

Brief Report

DISPUTED MATERNITY LEADING TO IDENTIFICATION OF TETRAGAMETIC CHIMERISM

NENG YU, M.D., MARGOT S. KRUSKALL, M.D., JUAN J. YUNIS, M.D., JOAN H.M. KNOLL, PH.D., LYNNE UHL, M.D., SHARON ALOSCO, M.T., MARINA OHASHI, OLGA CLAVIJO, ZAHEED HUSAIN, PH.D., EMILIO J. YUNIS, M.D., JORGE J. YUNIS, M.D., AND EDMOND J. YUNIS, M.D.

CHIMERISM, the presence of two genetically distinct cell lines in an organism, either is acquired through the infusion of allogeneic hematopoietic cells during transplantation[1] or transfusion[2] or is inherited. In fraternal twins, chimerism occurs by means of blood-vessel anastomoses. A less common cause of congenital chimerism — so-called tetragametic chimerism — occurs through the fertilization of two ova by two spermatozoa, followed by the fusion of the zygotes and the development of an organism with intermingled cell lines.[3] Examples have been found in mice[4] and other mammalian species,[5-7] including humans.[8-17] Affected persons are identified by the finding of two populations of red cells[9] or ambiguous genitalia and hermaphroditism,[11,15,16] alone or in combination; such persons sometimes also have patchy skin or eye pigmentation.[17]

We describe a phenotypically normal woman in whom tetragametic chimerism was unexpectedly identified after histocompatibility testing of family members suggested that she was not the biologic mother of two of her three children.

2015

Case Report

Molecular insights of saliva in solving paternity dispute

Madhvika Patidar, Suraksha Agrawal[1], Farah Parveen[1], Parul Khare[2]
Department of Oral Pathology and Microbiology, Babu Banarasi Das College of Dental Sciences, [1]Department of Medical Genetics, Sanjay Gandhi Post Graduate Institute of Medical Sciences, Lucknow, Uttar Pradesh, [2]Department of Oral and Maxillofacial Pathology, Maharana Pratap College of Dentistry and Research Center, Gwalior, Madhya Pradesh, India

Address for correspondence:
Dr. Madhvika Patidar, MRA - A/74, Sanjay Gandhi Post Graduate Institute of Medical Sciences Campus, Raibarielly Road, Lucknow - 226 214, Uttar Pradesh, India. E-mail: madhvikapatidar@yahoo.com

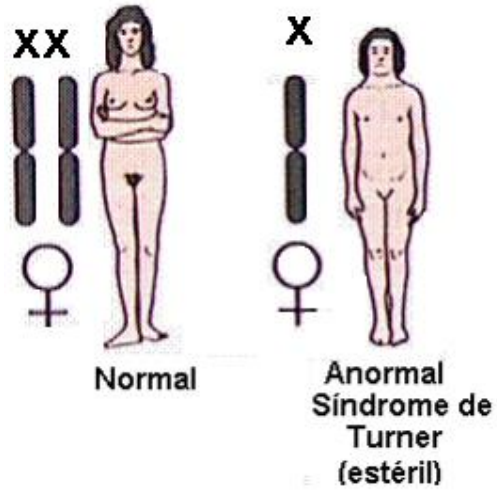
Abstract

Everyone is born with a unique genetic blueprint i.e. its own genome. Special locations called loci on different chromosomes display predictable inheritance patterns that could be used to determine biological relationships. These locations contain specific DNA sequences, called markers, which forensic scientists use as identifying marks for individuals. Saliva is a potentially useful source of genomic DNA for genetic studies. Paternity testing is based on the premise that we inherit half our DNA from our father and half from our mother. Therefore, persons who are biologically related must share similar DNA profile. Conversely, the absence of similarities in the DNA profiles of the child and the alleged father is used as proof that no biological relationship exists. In this paper, a female complained for being raped a year back by Mr. X and accused him of being father of her 3-months-old baby girl. DNA testing was done using saliva for the child and blood sample from the mother and the suspected father. The finding presented here allows the use of saliva as an alternative source of blood.

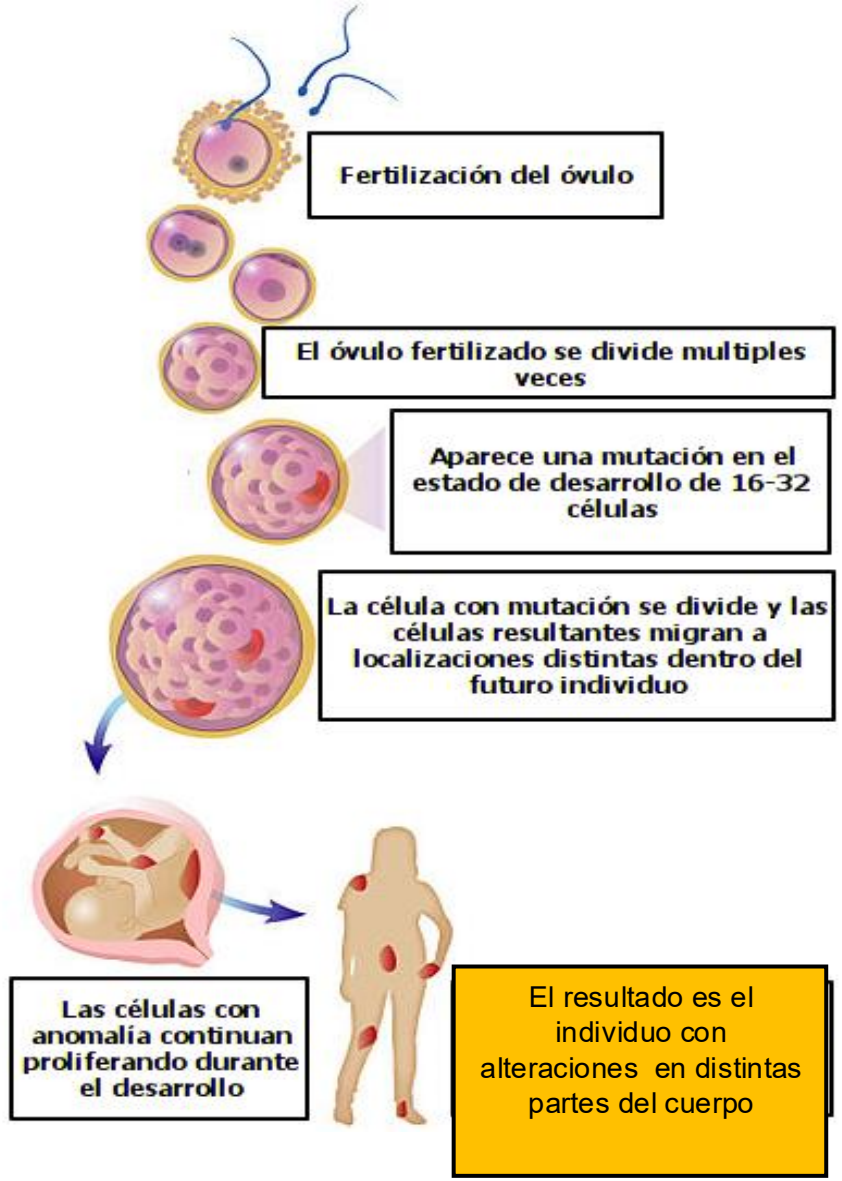
Key words: Deoxyribonucleic acid, human leukocyte antigen, paternity test, restriction fragment length polymorphism, short tandem repeat

MOSAICISMO

Síndrome de Turner: mujer con células 46 XX y otras 45X



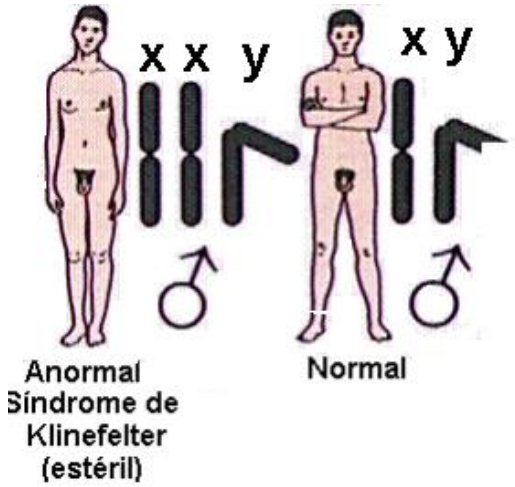
Falta de desarrollo de los caracteres sexuales primarios y secundarios

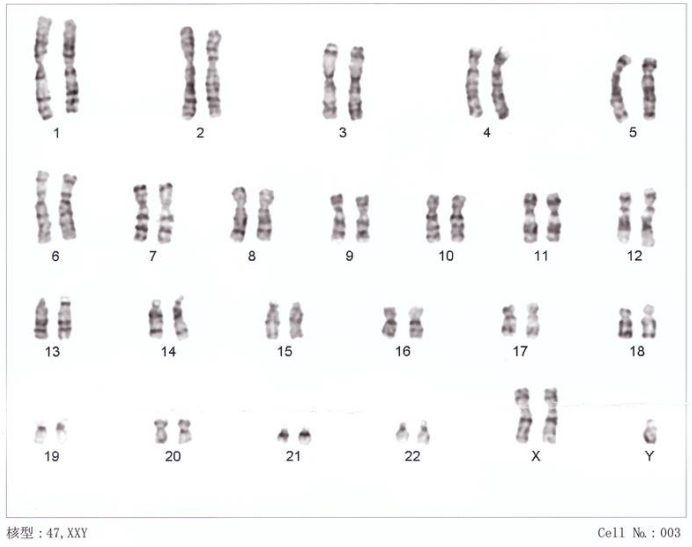


Rasgos principales

- Baja estatura
- Piel del cuello arrugada
- Desarrollo retardado
- Ausencia de menstruación
- Ptosis palpebral
- Tórax ancho

Síndrome de Klinefelter (SK): varón 46XY, 47XXY





La anomalía cromosómica puede originarse en la **formación de los gametos** o por un error durante las divisiones **mitóticas del cigoto,** produciendo así los casos de **mosaicismo.**

- Algunos varones con SK no tienen señales o síntomas obvios, mientras que otros pueden tener diversos grados de dificultades cognitivas, sociales, comportamentales o de aprendizaje.
- Los adultos con SK también pueden tener:
  - Hipogonadismo primario (disminución de la producción de testosterona)
  - Testículos pequeños y / o que no han descendido al escroto (criptorquidia)
  - Senos aumentados de tamaño (ginecomastia)
  - Estatura alta
  - Incapacidad de tener hijos biológicos (infertilidad)
  - Localización anormal de la abertura (meato) de la uretra en el pene (hypospadias) y un pene pequeño (micropene)

¿Qué deberíamos saber al acabar este tema?

- Definir y diferenciar los conceptos de salud, enfermedad y homeostasis.
- Describir la importancia de la interrelación entre el genotipo del sujeto y de diversos factores no genéticos en la etiopatogenia de toda enfermedad.
- Describir los mecanismos generales que participan en la patogénesis de la enfermedad.

¿Qué deberíamos saber al acabar este tema?

- Describir la organización y estructura del genoma humano.
- Definir con sencillez “mutación” y “polimorfismo”.
- Conocer y describir las distintas categorías de mutaciones en el DNA atendiendo a la porción de DNA afectada.
- Describir los tipos de variación molecular más frecuentes en nuestro genoma, que determinan y explican el polimorfismo/variabilidad genética.
- Comprender la diferencia entre la penetrancia y la expresividad de un determinado desorden.
- Identificar los distintos tipos de enfermedades genéticas, identificar su patrón de heredabilidad y características más importantes.